

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA



FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**FACTORES QUE INFLUYEN EN LOS
RESULTADOS DE LA CORRECCIÓN DE LA
INCONTINENCIA URINARIA MASCULINA
DESPUÉS DE LA RADIOTERAPIA TRAS
PROSTATECTOMÍA**

D^a. Nuria Azahara Linares Mesa

TESIS DOCTORAL

Mayo de 2019

PROF. Dr. D. FRANCISCO SANTIAGO LOZANO SÁNCHEZ, DIRECTOR DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada “Factores que influyen en los resultados de la corrección de la incontinencia urinaria masculina después de la radioterapia tras prostatectomía”, realizada por D^a. Nuria Azahara Linares Mesa, para optar al Título de Doctor por la Universidad de Salamanca, reúne todas las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el Tribunal Calificador.

Para que conste y a petición del interesado, expido el presente certificado en Salamanca a 30 de mayo de 2019

Fdo. Prof. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez.

DRA. DÑA. MARÍA FERNANDA LORENZO GÓMEZ, DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA, ESPECIALISTA EN UROLOGÍA, PROFESORA ASOCIADA DE UROLOGÍA, ACREDITADA PROFESORA CONTRATADO DOCTOR, DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, DE LA UNIVERSIDAD DE SALAMANCA.

CERTIFICA:

Que D^a. Nuria Azahara Linares Mesa ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado “Factores que influyen en los resultados de la corrección de la incontinencia urinaria masculina después de la radioterapia tras prostatectomía”, considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral en la Universidad de Salamanca.

Para que así conste y obre a los efectos oportunos, se expide el presente certificado, en Salamanca a 30 de mayo de 2019

Fdo. Prof. Dra. Dña. María Fernanda Lorenzo Gómez.

A mi padre

AGRADECIMIENTOS

Deseo dejar constancia de mi agradecimiento a todos los profesionales que han hecho posible este trabajo.

A mi Directora, la Dra. María Fernanda Lorenzo Gómez por su dedicación y esfuerzo en mi aprendizaje, tanto profesional como personal.

A todo el Departamento de Cirugía, a su Director Prof. Dr. D. Francisco Santiago Lozano Sánchez, por permitirme desarrollar este trabajo, y en especial a la Dra. Lorenzo Gómez por inculcarme mi interés por la investigación y por su absoluta dedicación y consejo científico en la metodología de este estudio y por hacer realidad uno de mis mayores retos tanto a nivel profesional como personal.

A mi jefe, D Jose Manuel Rico Pérez, por su dedicación y esfuerzo en todo este proceso, ya que sin él, esto no habría sido posible.

A mis padres, por la paciencia y tolerancia que en cada paso que doy muestran.

A mi hermana, por estar ahí siempre que la he necesitado.

A todos los colaboradores del Grupo de Investigación Multidisciplinar, por su ardua labor y rigor científico.

A mis compañeros del Curso de Doctorado del Departamento de Cirugía, que con su apoyo y colaboración han contribuido a que culmine este proyecto.

ÍNDICE

I.INTRODUCCIÓN	13
El cáncer de próstata	15
1.La radioterapia	22
1.1.Definición	22
1.2.Historia	22
1.3.Radioterapia en el cáncer de próstata	33
1.3.1.Tipos de radioterapia para el cáncer de próstata	33
1.3.1.1.Radioterapia externa	34
1.3.1.2.Braquiterapia	56
1.4.Indicaciones de la radioterapia para el cáncer de próstata	63
1.4.1.Controversia o discusión respecto a indicaciones frente a la cirugía	70
1.5.Complicaciones/Toxicidad de la radioterapia en el cáncer de próstata	76
1.5.1.Toxicidad RTE	76
1.5.2.Toxicidad BT	80
1.5.3.Controversia o discusión respecto a toxicidad y calidad de vida frente a la cirugía	82
2.Incontinencia urinaria en el varón	91
2.1.Definición	91
2.2.Epidemiología	91
2.3.Bases anatómicas de la continencia urinaria en el varón	94
2.4.Incontinencia urinaria después de la prostatectomía radical	100
2.5.Incontinencia urinaria después de la radioterapia prostática	108
2.6.Incontinencia urinaria después de prostatectomía radical y radioterapia prostática	109
2.7.Tratamiento de la incontinencia urinaria en el varón	110
2.7.1.Modalidades de tratamiento quirúrgico	111
2.7.1.1.Concepto de biomaterial	111
2.7.1.2.Clasificación de los biomateriales	111
2.7.1.3.Los biomateriales en el Suelo Pelviano	113
2.7.1.4.Características de las mallas utilizadas en la cirugía del Suelo Pélvico	113
2.7.1.4.1.Inyección de sustancias periuretrales	118
2.7.1.4.2.Stemcells	119
2.7.1.4.3.ProACT	120
2.7.1.4.4.Slings suburetrales	122
2.7.1.4.5.Esfínter urinario artificial	134
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	141
III.MATERIAL Y MÉTODO	145
1.Generalidades	147
2.Instalaciones	147
3.Método	147
3.1.Selección muestral	147
3.2.Diseño	148
3.3.Grupos de estudio	148
3.4.VARIABLES estudiadas	149
4.Consentimientos informados	150
5.Análisis estadístico	151
6.Conflicto de intereses	151
IV. RESULTADOS	153

V. DISCUSION	219
VI.CONCLUSIONES	243
VII.ANEXOS	247
VIII.BIBLIOGRAFÍA	289

I.INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata

El cáncer de próstata (CP) es la tercera neoplasia más frecuente en hombres a nivel mundial y la primera en los países desarrollados si exceptuamos el cáncer de piel (National economic and development indicators and international variation in prostate cancer incidence and mortality: an ecological analysis. Subas Neupane, Freddie Bray, Anssi Auvinen). Su incidencia ha aumentado considerablemente en los países de nuestro entorno a lo largo de las dos últimas décadas como resultado de la generalización del uso de cribado con PSA (antígeno prostático específico) en pacientes asintomáticos y de la detección incidental de tumores durante la cirugía prostática (1), siendo la incidencia en España del 22%.

No obstante, el aumento de casos diagnosticados no se ha trasladado linealmente a una disminución de la mortalidad por cáncer lo cual sugiere que, al menos una parte relevante de los nuevos casos diagnosticados como consecuencia del cribado de PSA, corresponden a tumores indolentes que no amenazan la supervivencia del paciente (Centro Nacional de epidemiología, instituto de salud Carlos III). Todo ello conlleva un aumento de la morbilidad derivada del sobretratamiento con la consiguiente carga económica. De hecho, el aumento del gasto sanitario parece relacionarse claramente con la incidencia de cáncer de próstata, pero no con su mortalidad (1).

Tras la recomendación en contra, por parte de USPTSF (US Preventive Service Task Force), de la determinación rutinaria de PSA en pacientes asintomáticos la incidencia de cáncer de próstata precoz podría estar disminuyendo en los EE UU y en algunos países europeos (2).

El efecto de esta disminución en el número de casos diagnosticados sobre la mortalidad habrá de ser evaluado en el futuro.

Aun así el número de pacientes que sucumben a su neoplasia prostática es considerable. Es crítico discriminar el potencial letal de cada neoplasia para establecer la mejor estrategia en su manejo distinguiendo los tumores según el riesgo de causar la muerte al sujeto que los alberga. Para ello es importante distinguir los diferentes grupos de riesgo según la historia natural de la enfermedad.

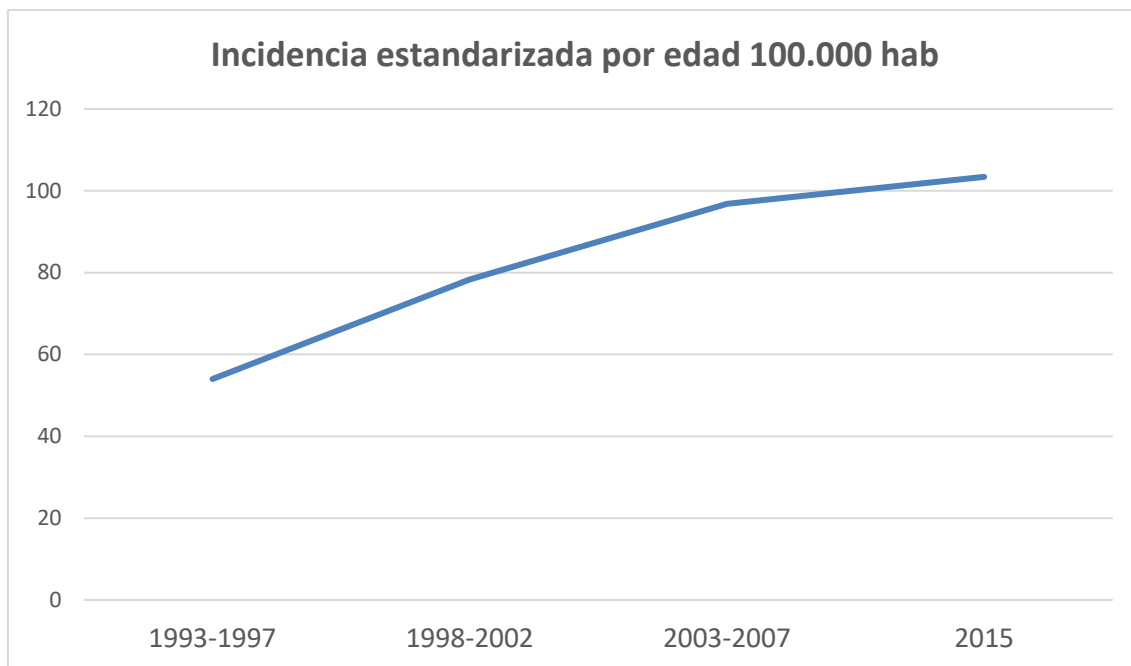


Figura 1: Incidencia estandarizada por edad por 100.000 habitantes en España por periodos de tiempo. *Archivo personal de la autora.*

Año	1993-1997	1998-2002	2003-2007	2015
Incidencia estandarizada por edad por 100.000 hab	54,1	78,3	96,4	103,4

Tabla 1: Incidencia estandarizada por edad por 100.000 habitantes en España por periodos de tiempo. *Archivo personal de la autora.*



Figura 2: Tasa estandarizada de mortalidad por 100.000 habitantes por cáncer de próstata en España de 2006 a 2015. *Archivo personal de la autora.*

Año	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
Tasa estandarizada mortalidad por 100.000 hab.	17,96	17,93	17,02	16,73	17,23	17,19	16,76	15,42	15,23	14,57

Tabla 2: Tasa estandarizada de mortalidad por 100.000 habitantes por cáncer de próstata en España de 2006 a 2015. *Archivo personal de la autora.*

Historia natural. Grupos de riesgo.

El antígeno específico prostático (PSA) sigue siendo el biomarcador más utilizado en el tratamiento del cáncer prostático temprano (CP), a pesar de los problemas relacionados con su baja especificidad, con un número considerable de falsos positivos y el diagnóstico excesivo. Los valores séricos de PSA junto con el estadiaje del tumor según la clasificación TNM, y el valor del Índice de Gleason en el espécimen procedente de la biopsia son la base de la clasificación en grupos de riesgo más extendida en la actualidad.

(3), (4)

- Bajo Riesgo (BR): PSA < 10 ng/ml y Gleason \leq 6 y estadio clínico T1-T2a. Supervivencia libre de progresión bioquímica (SLPB) a los 10 años fue de 92.1% (p<0.01).
- Riesgo intermedio (RI): PSA 10-20 ng/ml o Gleason 7 o estadio clínico T2b. SLPB a los 10 años de 71% (p<0.01).
- Alto riesgo (AR): PSA>20 ng/ml, o Gleason 8-10, o estadio clínico \geq T2c. SLPB a los 10 años fue del 38.8% (p<0.01).

Controversia riesgo intermedio:

Otras definiciones de riesgo intermedio han sido también propuestas. El cáncer de próstata de riesgo intermedio representa el grupo de riesgo más numeroso y se compone de una población heterogénea de pacientes con pronóstico variable. Esta heterogeneidad presenta un desafío para los médicos que desarrollan recomendaciones de tratamiento y los pacientes que finalmente eligen un enfoque de tratamiento específico (5), (6), (7). Por ello es crucial refinar la clasificación de los pacientes con neoplasia prostáticas de riesgo intermedio para diferenciar aquellos pacientes con pronóstico favorable de aquellos más agresivos.

Con el fin de comprender mejor el grupo de riesgo, se han propuesto nuevos sistemas de clasificación que ayudan a reducir la heterogeneidad al subdividir a los hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio en subgrupos "favorables" y "desfavorables" y así ayudar a guiar las recomendaciones de tratamiento apropiadas.

Reese and colleagues (8) analizaron de forma retrospectiva la supervivencia libre de recurrencia bioquímica tras prostatectomía en 12821 pacientes, de los cuales 7859 fueron de bajo riesgo, 4164 de riesgo intermedio y 798 de alto riesgo según la clasificación de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Dentro de los tumores de riesgo intermedio, aquellos cuyo único factor de riesgo fue la presencia de una tumoración T2b tuvieron el mismo comportamiento que los tumores de bajo riesgo (supervivencia libre de progresión bioquímica 88.8%), lo cual plantea la posibilidad de que sean tratados igual que aquellos. Aquellos pacientes cuyo único factor de riesgo intermedio era el PSA (10-20 ng/ml) o el Gleason 7, presentaron un riesgo de supervivencia libre de progresión

bioquímica del 79.5% y 73.6% respectivamente. También encontró diferencias pronósticas en función del número de factores de riesgo presentes: 83% un factor de riesgo presente, 64.3 % con dos factores de riesgo y 45.9% con tres factores de riesgo ($p < 0.01$). De hecho, aquellos pacientes con tres factores tuvieron el mismo pronóstico que los pacientes con un factor de alto riesgo.

Además, numerosos estudios sugieren que G7 (3+4) tiene mejor pronóstico que G7 (4+3). Una revisión 693 pacientes (Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, et al. Gleason score and lethal prostate cancer: does 3+4= 4+3?. J Clin Oncol. 2009;27:3459-64), con 20 años seguimiento, determina que G7 (4+3) tuvo 3.1 veces más probabilidades de desarrollar cáncer de próstata letal que G7 (3+4) y mayores tasas mortalidad específica por cáncer por 1000 personas año (10.8 G 3+4, 45.2 G 4+3).

Tras estas revisiones se crea un consenso en 2012: (9).

- Cáncer de próstata RI favorable, aquel que cumpla todas las características siguientes:
 - Solo un factor de RI.
 - G7 (3+4) o menos
 - < 50% cilindros +.

- Ca próstata RI desfavorable, con que cumpla un criterio:
 - Más de 1 factor de RI
 - G7 (4+3)
 - >50% cilindros +.

Para validar este nuevo sistema de clasificación, los mismos autores revisaron retrospectivamente a 1.024 hombres con cáncer de próstata de RI que se sometieron a radioterapia externa (RTE) con escalada de dosis ≥ 81 Gy, mostrando que los pacientes con RI desfavorable presentaron mayor mortalidad específica por cáncer, mayor desarrollo de metástasis a distancia y menor supervivencia libre de recaída bioquímica de forma estadísticamente significativa. No encontraron diferencias entre RI favorable y los

511 pacientes de bajo riesgo, ni entre los pacientes que presentaron múltiples factores de riesgo desfavorables y aquellos de alto riesgo.

Posteriormente, un ensayo prospectivo randomizado (10), usaron las definiciones de favorable y desfavorable en pacientes con cáncer próstata de RI. Tratándolos un grupo mediante RT a 70Gy, junto con terapia de deprivación androgénica (TDA) 6 meses y otro grupo con RT exclusiva, con una mediana de seguimiento de 14,3 años. Las estimaciones de muerte específica por cáncer en función de la edad y comorbilidad fueron del 20% para pacientes de alto riesgo, 13% RI desfavorable, y 0% RI favorable.

En definitiva, se observaron resultados heterogéneos entre los pacientes de los grupos de intermedio y alto riesgo por la National Comprehensive Cancer Network, siendo por tanto incorporado recientemente en la actual clasificación de la NCCN (Tabla 3) (NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate cancer. NCCN Evidence Blocks. Version 2.2019-Abril 17,2019) y en la guía de la Asociación Americana de urología (AUA), la Sociedad Americana de Oncología Radioterápica (ASTRO) y la Sociedad de urología Oncológica (SUO) (11).

Esta heterogeneidad dentro de este grupo debe considerarse al elegir la modalidad de tratamiento y predecir el pronóstico de un paciente individual (12).

Riesgo	Clasificación
Muy bajo	T1c y GS ≤ 6/grade group 1 y PSA <10ng/ml y menos de 3 biopsias positivas y ≤ 50% en cada fragmento y densidad de PSA < 0.15ng/ml
Bajo	T1-T2a y GS ≤ 6/grade group 1 y PSA <10 ng/ml
Intermedio favorable	T2b-T2c o GS 3+4/grade group 2 o PSA 10-20 ng/ml y % biopsias positivas <50%
Intermedio desfavorable	T2b-T2c o GS 4+3/grade group 3 o PSA 10-20ng/ml
Alto	T3a o GS 8/ grade group 4 o GS 4+5/ grade group 5 o PSA > 20ng/ml
Muy alto	T3b-T4 o patrón Gleason primario 5 o >4 biopsias con GS 8-10/ grade group 4 o 5

Tabla 3: Clasificación del cáncer próstata según el riesgo. Guía NCCN (v.2019)

En los últimos años se han propuesto nuevos biomarcadores con el objetivo de incrementar la especificidad y la distinción del cáncer de próstata agresivo del no agresivo (13).

Estos índices pueden permitir clasificar mejor aquellos pacientes de bajo riesgo de cara a ser incluidos dentro de políticas de vigilancia activa, la cual es una alternativa aceptada para evitar el sobretratamiento de aquellos portadores de tumores indolentes.

Actualmente la selección se basa en la presencia de valores bajos de PSA (por debajo de 10ng/ml), en el número de cilindros positivos en el espécimen de la biopsia (1-2) y en la puntuación del Gleason (6 y en pacientes seleccionados 7) (14, 15).

Entre los nuevos biomarcadores podemos encontrar:

- Prostate Health Index (PHI), ha sido propuesto como nuevo test para la detección del cáncer de próstata. Combina concentraciones en sangre de [-2]proPSA, freePSA y PSA total, según la fórmula: $([-2]proPSA/fPSA)^* \sqrt{PSA \text{ total}}$. Este test ha sido recomendado por el National Comprehensive Cancer Network para pacientes que nunca se han realizado biopsia, o después de biopsia negativa. Además, en un estudio realizado por Loeb, documenta que el PHI fue útil para distinguir entre tumores clínicamente significativos (16).

- **4Kscore:** basado en el análisis en sangre de PSA total, fPSA, PSA intact (iPSA) y kallicreina humana 2 (hK2) en combinación con la edad, tacto rectal y biopsia. Este test predice además la probabilidad de padecer un tumor agresivo. Desde junio 2015, está recomendado por el National Comprehensive Cancer Network, para su uso en la detección de cánceres de próstata agresivos, a aquellos que nunca se han realizado biopsia, o después de biopsia negativa (17-22).

Estos test pueden limitar el número de biopsias, de modo que se realicen solo a aquellos pacientes que presenten mayor riesgo de tumores agresivos, permitiendo distinguir a los pacientes en función de su riesgo de desarrollo de metástasis a lo largo de un seguimiento de 20 años (23, 24).

1.La radioterapia.

1.1.Definición:

La Radioterapia (RT) es una forma de tratamiento de diversas entidades clínicas, si bien preferentemente de las neoplasias, que aprovecha la energía resultante de la interacción de diversas radiaciones con el medio con fines terapéuticos.

Otra definición dice que la oncología radioterápica o radioterapia es una especialidad eminentemente clínica encargada en la epidemiología, prevención, patogenia, clínica, diagnóstico, tratamiento y valoración pronóstica de las neoplasias, sobre todo del tratamiento basado en las radiaciones ionizantes.

1.2.Historia:

La radioterapia es una de las tres modalidades para el tratamiento del cáncer. La comprensión del uso terapéutico de las radiaciones ionizantes requiere un conocimiento básico de sus aspectos físicos y biológicos.

Física de Radiaciones

El efecto tóxico de las radiaciones ionizantes se inicia cuando paquetes de energía se depositan en un volumen tisular ionizando sus átomos. Independientemente de su fuente, la mayoría de la radiación usada en radioterapia toma la forma de paquetes de ondas electromagnéticas llamados fotones o bien diferentes partículas cargadas como los electrones, los protones o las partículas alfa.

La energía de los fotones determina su poder de penetración en la materia. Los fotones usados en el tratamiento radiante pueden penetrar a lo largo de todo el espesor del cuerpo con lo cual pueden tratar cualquier localización dentro del organismo. El campo eléctrico que rodea las partículas cargadas hace que interactúen con las partículas cargadas del medio por lo que son más eficientes que los fotones en el depósito de energía en el medio que atraviesan. La expresión física de ese incremento es la transferencia lineal de energía que no es sino la cantidad de energía depositada por unidad de longitud del tejido atravesado. Así la transferencia lineal de energía de las partículas cargadas es mayor que la de las radiaciones electromagnéticas o fotones.

- **Interacción de la radiación con la materia.**

1. Efecto fotoeléctrico. (Figura 3)

Los fotones que son lo suficientemente energéticos para ionizar un electrón atómico pueden dar lugar al efecto foto-eléctrico. En este proceso toda la energía del fotón incidente es usada para ionizar el átomo y, una vez liberado de su átomo correspondiente, transferir energía cinética al electrón. El efecto foto-eléctrico es el efecto dominante con energías inferiores a 30 keV.

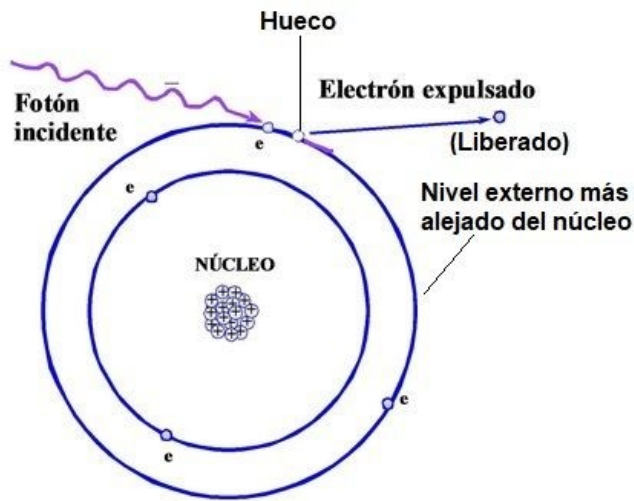


Figura 3: Efecto fotoeléctrico. El fotón se absorbe. Consejo de seguridad nuclear (CSN).
www.csn.es

2. Efecto Compton (Figura 4)

Cuando el fotón es lo suficientemente energético puede liberar un electrón sin transferirle toda su energía por lo que da lugar a un nuevo fotón menos energético. Es el efecto dominante con energías de entre 30 keV y 30 MeV.

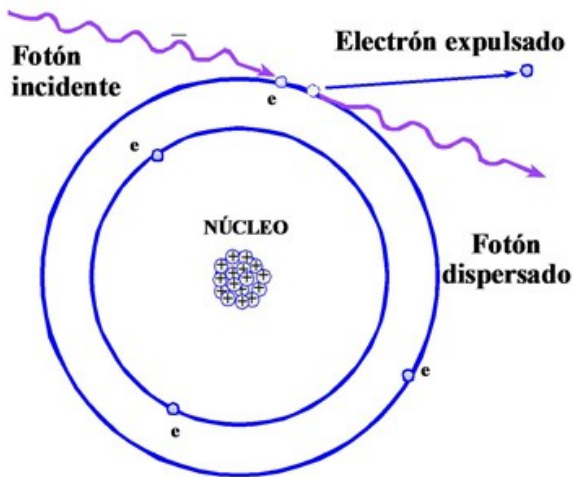


Figura 4: efecto Compton. El fotón se dispersa. Consejo de seguridad nuclear (CSN).
www.csn.es

3. Producción de pares (Figura 5).

Con energías superiores a 1,022 MeV, los fotones pueden interactuar en presencia de un intenso campo nuclear. En este caso el fotón desaparece apareciendo un par positrón-electrón que perderán su energía conforme interactúan con la materia circundante. Al final del proceso el electrón será integrado dentro de un átomo. El positrón se aniquila al interactuar con un electrón dando lugar a dos fotones de 511 keV. Es el efecto predominante para fotones de más de 30 MeV (energía superior a la usada por las unidades de radioterapia).

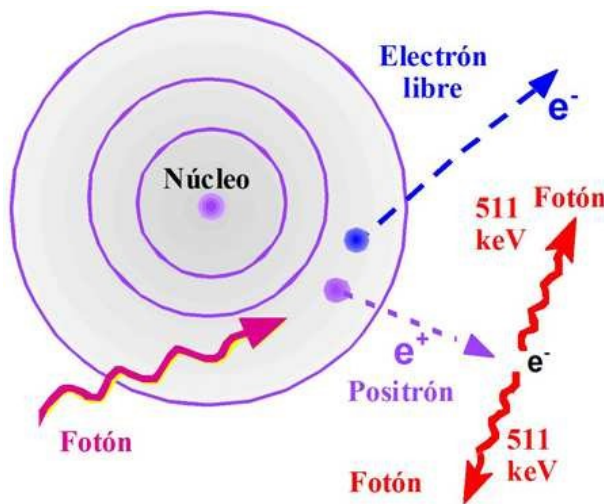


Figura 5: Efecto de producción de pares. Consejo de seguridad nuclear (CSN).
www.csn.es

4. Fotodesintegración.

En este caso el fotón es absorbido por el núcleo expulsando del mismo un nucleón (ya sea un protón o un neutrón). Este efecto es más probable cuando la radiación interactúa con metales que cuando lo hace con tejidos biológicos. Por ello es más frecuente cuando la radiación interactúa con los elementos metálicos de los Aceleradores Lineales de Electrones. En este caso puede contribuir a la irradiación del paciente, la cual es prácticamente irrelevante cuando se utilizan energías inferiores a 10 MV.

5. Interacción de partículas cargadas. Las partículas cargadas transfieren su energía al medio a través de un doble mecanismo.

- a. Colisión. Hace referencia a la transferencia de energía que da lugar a ionización, excitación y daño molecular. Supone el 95% de la energía transferida por la radiación a la materia por los haces de electrones terapéuticos.
- b. Radiación. Este fenómeno ocurre cuando las partículas cargadas son aceleradas en un campo eléctrico y emiten parte de su energía en forma de un fotón. Se trata de un efecto relativamente poco importante en los tejidos biológicos pero fundamental en la producción de fotones por parte de un Acelerador Lineal de Electrones (ALE).

Generación de Radiaciones con fines terapéuticos.

El uso de radiaciones con fines terapéuticos exige que la radiación sea generada de modo que pueda dirigirse a los volúmenes apropiados. Ello se lleva a cabo de dos formas fundamentales.

1. Aceleradores Lineales

La forma más común de radioterapia es la radioterapia con haces externos. En la inmensa mayoría de las ocasiones los haces son generados por aceleradores lineales de electrones. Un acelerador lineal es un dispositivo que acelera electrones hasta velocidades cercanas a las de la luz usando campos eléctricos oscilantes de forma que colisionan con una estructura metálica que detiene el haz de electrones. Parte de la energía de los electrones se transforma en un haz de fotones. El haz de fotones pasa a través de una serie de filtros y elementos que aplanan y definen los márgenes del haz. Los aceleradores también pueden ser configurados para producir haces terapéuticos de electrones removiendo el blanco metálico que genera el haz de fotones (figura 6).

Camino de los electrones

Producidos en el cañón

Sección
aceleradora

Sección
deflectora

Cabezal

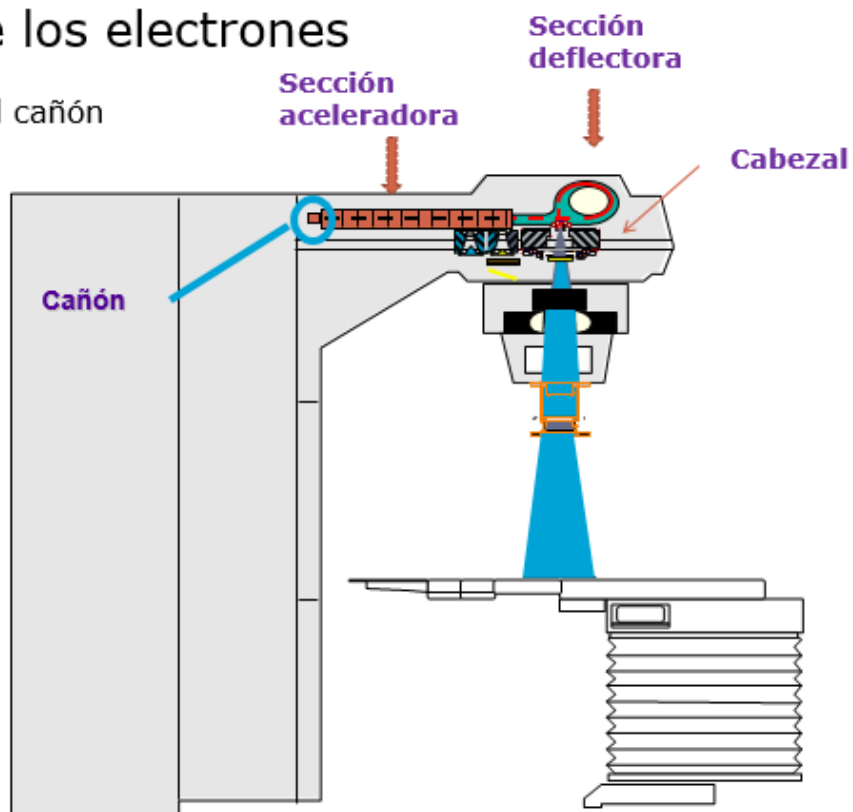


Figura 6: Esquema de un Acelerador lineal de electrones. *Consejo de seguridad nuclear (CSN).* www.csn.es

2. Fuentes radioactivas (Tabla 4)

Los isótopos inestables decaen de forma espontánea a formas menos energéticas liberando energía en forma de fotones o de electrones dependiendo del isótopo.

Radionúclido	T1/2	Tipo de radiación	Energía (Mev)	Presentación
Tasa de dosis bajas, aplicaciones temporales				
Radio 226 Prohibido 1998	1620 años	Alfa, beta, gamma	0.2-2.4	Agujas, tubos
Cesio-137	30 años	Beta, gamma	0.662	Agujas, tubos de microesferas
Iridio-192	74 días	Beta, gamma	0.136-1062	Hilos, horquillas
Tasa de dosis bajas, implantes permanentes				
Yodo 125	60 días	Rayos X, gamma	0.028	Granos, semillas
Oro-198	2.7 días	Beta, gamma	0.412	Granos, semillas
Paladio 103	17 días		0.021	Semillas
Tasa de dosis alta, carga diferida por control remoto				
Cobalto-60	5.27 años	Beta, gamma	1.17-1.33	Granos montados en tren de fuentes
Iridio-192	74 días	Beta, gamma	0.136-1062	Granos montados en tren de fuentes
Tasa media, aplicaciones fraccionadas				
Estroncio-90	27.8 años	beta	0.5-2.27	Placas planas ó cóncavas

Tabla 4: Tabla de fuentes encapsuladas utilizadas en braquiterapia. T1/2: vida media. Archivo personal de la autora basado en información de www.csn.es.

Administración de haces de Radiaciones con Fines terapéuticos.

Las propiedades citotóxicas de las radiaciones ionizantes suponen una oportunidad para el control tumoral pero también requiere limitar las dosis de radiación a los tejidos sanos. En el caso de la radioterapia de haces externos, los aceleradores lineales son dispositivos rotatorios que permiten que los haces atraviesen el tejido tumor a través de un gran número de incidencias (Figura 7)



Figura 7: Giros posibles del Gantry de un ALE, con ello generación de múltiples incidencias. Consejo de seguridad nuclear (CSN). www.csn.es

En el caso del uso de fuentes radiactivas, en un proceso conocido como braquiterapia, es preciso diseñar y administrar una distribución tridimensional de las fuentes radiactivas en el volumen objeto de tratamiento creando una región de dosis altas.

Como consecuencia, la física médica se concentra en la maximización del daño tisular al tejido maligno minimizando el daño a los tejidos sanos.

Radiobiología.

- **Mecanismos de daño celular radio-inducido.**

Las radiaciones ionizantes depositan su energía a lo largo del medio que atraviesan de una forma aleatoria y discreta. Por tanto, cada molécula del interior de la célula son objetivos potenciales de estos “paquetes” de energía. Las partículas secundarias originadas a partir de las primeras pueden producir daños adicionales. Esta reacción en

cadena continúa hasta que toda la energía contenida en el fotón (o en la partícula cargada) es depositada en el medio.

La producción de un efecto biológico medible a partir de la ionización de una molécula depende de varios factores incluyendo la importancia de la molécula ionizada para la supervivencia y/o función celular, el número de copias de la molécula presentes en la célula. El ADN es posiblemente la principal macromolécula y sólo existe una copia. Por ello su daño es crítico para la supervivencia y funcionamiento celular. Por ello se ha prestado mucha atención a el daño radio-inducido del ADN. Por otra parte, otras moléculas celulares son menos cruciales para la supervivencia celular pero mucho más abundantes en el interior de la célula. Así, el componente celular más abundante es el agua. Los radicales libres formados tras la radio-lisis del agua son capaces de dañar el ADN de forma indirecta. Aproximadamente el 30% del daño celular es producido directamente sobre el ADN mientras que el 70% del mismo tiene un origen indirecto a partir de la liberación de radicales libres procedentes del agua (Figura 8) (25).

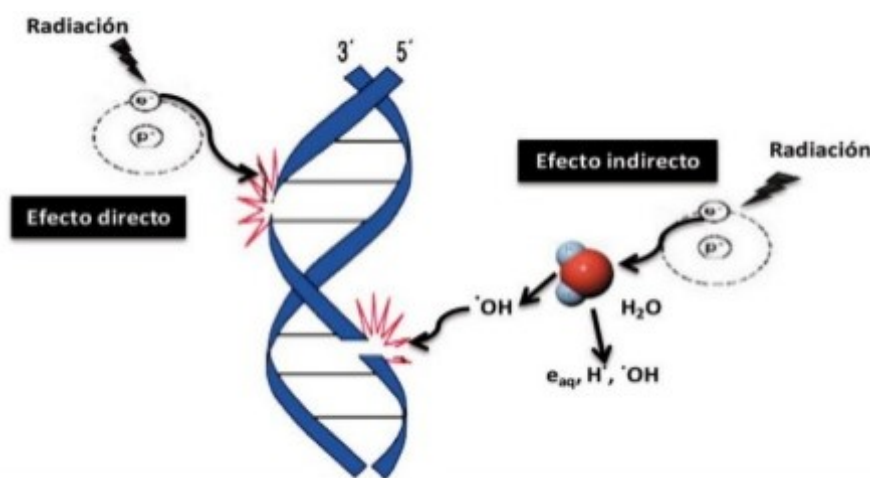


Figura 8: Posibles mecanismos de daño al ADN, por un lado, el efecto directo de la radiación, y por otro lado el indirecto a través de la liberación de radicales libre por la interacción con el agua.

<http://www.seguridadypromociondelasalud.com/n134/es/articulo2.html>

Las macromoléculas complejas como el ADN experimentan una serie de cambios químicos con el fin de liberarse del efecto de los radicales libres. El ADN es la única macromolécula que dispone de un sistema de reparación propio que en la mayoría de las

ocasiones es capaz de reparar el ADN dañado con éxito. No obstante, a veces la reparación es defectuosa o, directamente, imposible. En este caso el daño residual del ADN da lugar a aberraciones que dan lugar a la muerte celular por fracaso mitótico (26). Es muy importante tener en cuenta que la mayoría de las células tumorales tienen defectos en los sistemas de reparación del ADN en comparación con las células normales, lo cual, junto a otros factores, incrementa la radiosensibilidad de los tumores malignos en comparación con los tejidos normales.

- **Biología molecular de la respuesta celular a la radiación.**

La respuesta celular a la radiación incluye una compleja combinación de factores intrínsecos y factores extrínsecos relacionados con el microambiente celular. Entre las primeras destacan la capacidad celular para el reconocimiento y reparación del daño de ADN, su fase en el ciclo celular y su respuesta al daño (muerte o adaptación). Respecto a los factores extrínsecos encontramos la disponibilidad de nutrientes y oxígeno, la presencia o ausencia de citoquinas, factores de crecimiento que regulan la respuesta celular al daño radioinducido.

Las células de los mamíferos tienen en común vías moleculares que regulan el crecimiento, la muerte o la diferenciación celular. Muchas de ellas se activan en respuesta a la radiación. Muchas de esas vías están desreguladas en las células malignas debido a la activación de oncogenes y a la desactivación de genes superiores.

El primer oncogen cuya activación demostró aumentar la radioresistencia celular fue NRAS. Está mutado en el 30% de los tumores humanos. Es responsable de la activación de una serie de enzimas que promueven la supervivencia celular y su proliferación (27), (28). Se han desarrollado una serie de drogas que actúan inhibiendo la vía RAS. Entre ellos destacan el cetuximab que ha aumentado la eficacia de la radiación en el tratamiento de los tumores del área de cabeza y cuello. (29). El bevacizumab explota la capacidad de los tumores para promover la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los tejidos normales circundantes gracias a la producción de factores pro-angiogénicos, El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que, tras unirse al factor de crecimiento endovascular (VEGF) inhibe la formación de vasos sanguíneos. Su

combinación con radioterapia ha mostrado resultados esperanzadores en pacientes con cáncer de recto (30).

- **Toxicidad**

El entendimiento de la biología del daño radio-inducido a los tejidos normales es crucial en la administración terapéutica de radiaciones ionizantes. El daño tisular es consecuencia de la muerte de tipos celulares críticos para la integridad funcional o estructural de los tejidos.

Los factores que determinan la tolerancia a la radiación son: radiosensibilidad celular, la organización proliferativa del tejido en cuestión, el volumen del tejido irradiado y la sensibilidad tisular al fraccionamiento.

Históricamente, los órganos han sido divididos como órganos “en serie” o “en paralelo” por su analogía con los circuitos eléctricos. Un órgano en serie es aquel en el que un daño severo en cualquier punto de su estructura provoca un daño funcional severo como es la médula espinal. Un daño severo en cualquier punto de la misma puede dar lugar a una pérdida permanente de su función. Desde el punto de vista de la radioterapia, es importante mantener la dosis en toda la medula por debajo de un dintel seguro. Los riñones o el hígado son ejemplos de órganos “en paralelo”. El daño radica a una porción de los mismos, disminuye su función en una porción similar al porcentaje del órgano que es dañado. En ellos se puede sobrepasar la dosis tóxica a parte del órgano, siempre que se mantenga libre de ella a una porción suficiente para llevar a cabo su función de forma adecuada.

1.3.Radioterapia en cáncer de próstata.

1.3.1.Tipos de radioterapia.

Como ya se ha mencionado, el cáncer de próstata es uno de los tumores más frecuentes en el mundo. Uno de cada ocho hombres, desarrollará cáncer de próstata a lo largo de su vida. Debido al envejecimiento de la población, se espera que la incidencia aumente sustancialmente en las próximas décadas, lo que la convierte en un gran problema de salud pública. Se estima que los costos económicos totales del CP en Europa superan los 8.430 millones de euros (14). Uno de los mayores desafíos en el CP es ofrecer el mejor tratamiento individualizado a costos razonables.

La Radioterapia y la cirugía son los dos tratamientos potencialmente curativos en cáncer de próstata. Se pueden distinguir dos tipos de radioterapia; por un lado, la radioterapia de haz externo (RTE), que consiste en la emisión de radiaciones ionizantes generadas por una fuente externa de rayos X, y, por otro lado, la radioterapia interna o braquiterapia (BT), en la que una fuente emite radiaciones ionizantes desde el interior del cuerpo, directamente sobre el tumor.

La radioterapia ha experimentado enormes mejoras en las últimas décadas, lo cual ha permitido aumentar las dosis administradas de forma segura, lo que conocemos como escalada de dosis.

La escalada de dosis ha permitido un aumento del control locorregional, supervivencia libre de enfermedad bioquímica, supervivencia libre de metástasis a distancia, mortalidad específica por CP e incluso en algunas fuentes, el aumento de la supervivencia global por CP de riesgo intermedio y alto (31-37).

Esta escalada de dosis se ha asoció inicialmente con un aumento de la toxicidad vesical y rectal que impactó en la calidad de vida de estos pacientes (38-40).

Por este motivo, gran parte del desarrollo tecnológico de la RT durante las últimas décadas, tenía como objetivo mejorar la precisión del tratamiento disminuyendo

la irradiación de los tejidos circundantes, y como consecuencia de todo ello, disminuir la toxicidad derivada de la escalada de dosis.

1.3.1.1. Radioterapia externa:

La RTE es la más usada en el tratamiento del cáncer en general, y del cáncer de próstata en particular. En la misma, una fuente de rayos X genera un haz de radiación ionizante que se deposita sobre el área a tratar. En el pasado, la tecnología más utilizada eran las unidades de cobaltoterapia. En ellas, la radiación era generada por una fuente de Cobalto 60. La fuente de Cobalto 60, emitía radiación de forma constante, por lo cual necesitaba de un blindaje especial que se abría para administrar el tratamiento con radiaciones ionizantes, lo cual suponía un problema en términos de protección radiológica. Hoy en día se usan distintos dispositivos como aceleradores lineales de electrones (ALE), unidades de tomoterapia, cyber-knife, unidades de protonterapia, entre otros.

En todos ellos, la radiación se genera mediante diversos mecanismos justo en el instante en que se procede a la irradiación del paciente, sin que se emita radiación alguna cuando el dispositivo no está funcionando (41, 42).

En el caso de los Aceleradores lineales de electrones, el haz de tratamiento esta compuesto de Rayos X generados a partir del bombardeo de materiales de muy alta densidad electrónica con haces de electrones. El haz de radiación sale del acelerador lineal por un pórtico o “gantry”. Este es el principio básico de todos los dispositivos para el tratamiento con haces externos de radiación. Desde el punto de vista de la ingeniería, existen diferentes soluciones tecnológicas. En el caso de los aceleradores lineales de electrones, el gantry gira alrededor del paciente. La tomoterapia, o terapia helicoidal, comparte muchos principios con la TC, con lo que la radiación es administrada en pequeñas franjas del área irradiada (“slice-by-slice”) (43), En los sistemas robóticos, “cyberknife”, se identifica la ubicación de la próstata durante el tratamiento y se realizan correcciones activas para los movimientos de la próstata (44). Por otro lado, existen también técnicas de tratamiento, que en lugar de rayos X utilizan partículas cargadas, cuyo uso se está extendiendo de forma paulatina. Las más desarrolladas son la protonterapia o el uso de isótopos del carbono.

En los últimos 20 años, los métodos para administrar una dosis de radiación ionizante a un volumen blanco han cambiado de manera gradual. No obstante, las fases de un tratamiento con RTE han permanecido relativamente constantes a lo largo del tiempo. En todas las fases participan diferentes profesionales (médicos, técnicos, físicos...).

De manera esquemática estas fases (figura 11) pueden dividirse en:

1. Fase de adquisición de imágenes. En ella se adquieren imágenes anatómicas del paciente incluyendo no solo el volumen blanco (la próstata y, en determinadas ocasiones, las vesículas seminales y/o las regiones de drenaje ganglionar intrapélvicas) sino los órganos de riesgo que podrían dañarse como resultado de la administración de radiaciones ionizantes (recto, ano, vejiga, cabezas femorales, asas de intestino delgado y estructuras relacionadas con la función eréctil).

Hasta los años 90 del siglo pasado, el escaso desarrollo tecnológico, de las técnicas de imagen y de los sistemas informáticos, solo permitía, realizar una estimación de la localización de las estructuras mencionadas anteriormente, sobre placas radiográficas en un solo plano del área de tratamiento (Radioterapia bidimensional o 2D), que solía corresponder al centro geométrico del volumen de tratamiento. Con posterioridad la generalización del uso de la tomografía computerizada (TC), permitió su uso para la adquisición de las imágenes anatómicas mencionadas anteriormente (45). Este hecho supuso un giro copernicano en el tratamiento con radioterapia externa, ya que incrementó exponencialmente la capacidad de visualización y localización topográfica de la próstata y los órganos sanos circundantes (46).

En la actualidad, otras técnicas de imagen, como es el caso de la resonancia magnética (RM) o tomografía de emisión de positrones (PET) se están integrando en esta fase del procedimiento. La resonancia magnética permite una mejor definición de los tejidos blandos, y con ellos una mejor delimitación de la próstata y las vesículas seminales (47), (48). La RM cambia la delineación del volumen blanco entre el 18% y el 20% de los casos, comparada con la planificación basada en TC. (49), (50).

Además, la RM ofrece ventajas significativas en la detección de la extensión extracapsular de la enfermedad, y en la evaluación de la integridad de las vesículas seminales. Ello permite una delimitación más exacta de la extensión tumoral, y, por tanto, minimizar los errores de localización de la zona a tratar (50), (51).

Chang et al informaron cambios significativos del volumen de tratamiento con el uso de la RM en lugar de la TC para la adquisición de imágenes; la primera detectó mejor la extensión extracapsular y la afectación de vesículas seminales en comparación con la segunda (40% Vs 32% y 18% Vs 3% respectivamente). Además, la TC sobreestima el volumen prostático en una magnitud que oscila entre el 10% y el 45% (47, 48, 52-54).

Otra ventaja añadida del uso de la RM es una disminución importante de la variabilidad en la delimitación del volumen prostático entre los diferentes observadores, especialmente en el ápex prostático (55).

Todas las ventajas señaladas plantean la hipótesis de que la incorporación rutinaria del uso de las imágenes de RM para el diseño del tratamiento del cáncer de próstata con RT, mejore significativamente los resultados del tratamiento radiante, tanto en términos de control tumoral como en reducción de la toxicidad. No obstante, esto aún no ha sido demostrado de forma empírica.

2. Fase de planificación del tratamiento. En esta fase del procedimiento se llevan a cabo cuatro tareas básicas:
 - a. Transferencia de imágenes. En esta fase las imágenes obtenidas mediante TC y/o RM, son transferidas a un sistema informático de tratamiento de imágenes médicas. Ello permite la reconstrucción de todas las imágenes en las tres dimensiones del espacio, y a su vez, simular todas las fases del tratamiento. Por ese motivo, a todo este proceso se le ha llamado simulación virtual.
 - b. Fase de delimitación de volúmenes de interés. En ella el profesional sanitario delimita en cada uno de los cortes del TC y/o RM, la localización exacta de cada volumen de interés para el tratamiento radiante, ya sean los volúmenes blanco que han de incluirse dentro del área de tratamiento o los

órganos de riesgo que han de protegerse del haz de radiación tanto como sea razonablemente posible.

- c. Fase de cálculo dosimétrico. Se trata de una actividad llevada a cabo por radiofísicos hospitalarios y/o técnicos dosimetristas. En ella se determina la posición exacta de cada haz de tratamiento, así como la cantidad de radiación administrada en cada una de sus posiciones. Mediante el uso de potentes algoritmos de cálculo se consigue distribuciones idóneas de la radiación, entendiendo por tales, aquellas que maximizan la irradiación depositada en la próstata (con ello el control tumoral), minimizando la cantidad de radiación depositada sobre los órganos vecinos, lo cual minimiza el impacto tóxico del tratamiento. A medida que la delineación de volúmenes se hizo más precisa, surgió la necesidad de una mejor conformación de la dosis alrededor del volumen blanco para evitar en la medida de lo posible la irradiación de las estructuras críticas.

El primer avance desde el punto de vista de la planificación del tratamiento fue el paso del cálculo de la distribución de dosis en un solo plano usando un número limitado de incidencias (por lo general cuatro) al cálculo de la dosis en todos los planos del volumen de tratamiento usando múltiples campos conformados. Esta técnica de tratamiento recibió el nombre de radioterapia conformada tridimensional (3D) ya que además del cálculo dosimétrico en todos los planos del volumen de tratamiento permitía adaptar la forma de los campos a la forma real de la próstata en cada proyección.

Un paso adicional fue el uso de radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Aquí el tumor se aborda desde múltiples incidencias, al igual que la radioterapia conformada tridimensional, pero se usan campos “parciales” que no cubren la totalidad de la próstata para mejorar la conformación de la distribución de la radiación alrededor de la misma. Esto requirió de un importante desarrollo tecnológico ya que se requiere el uso de colimadores en constante movimiento controlado por un

ordenador. La terapia volumétrica de arco modulada (VMAT) o la terapia de “rapid arc” son técnicas avanzadas de IMRT que suponen una ganancia en eficiencia ya que disminuyen la duración de cada sesión de tratamiento. En ellas el tratamiento es administrado de forma continua mientras el gantry rota alrededor del paciente a diferencia de la IMRT en la que la radiación se deposita a través de múltiples campos estáticos. Esto da como resultado una mejor cobertura del volumen blanco y mejor preservación de los tejidos normales en comparación con las técnicas anteriores (figura 9) (56, 57).

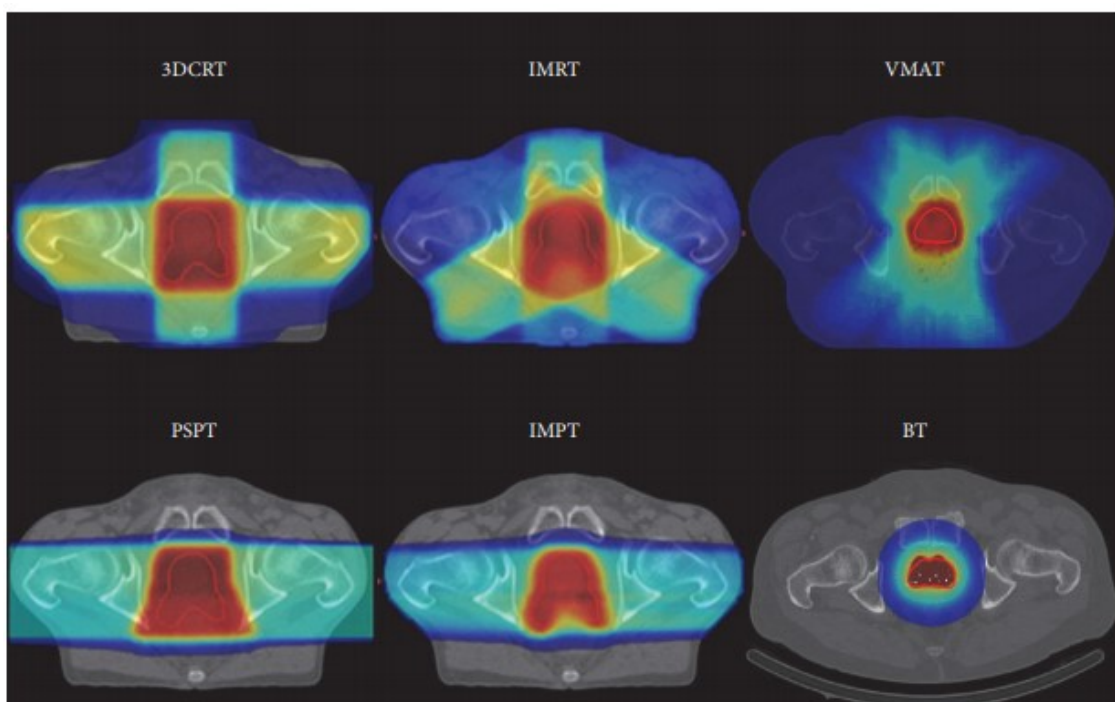


Figura 9: Ejemplos de distribución de dosis de RT 3D, IMRT, VMAT, protonterapia (PSPT), protonterapia de intensidad modulada (IMPT) y un plan de tratamiento de braquiterapia (BT) calculado sobre el mismo paciente. La superficie roja representa las regiones de dosis altas, la superficie amarilla las regiones de dosis altas intermedias, la superficie azul oscura las regiones de baja dosis y la superficie celeste las regiones de dosis intermedia (45).

- d. Fase de valoración del tratamiento. Una vez realizado el cálculo dosimétrico, se procede a la valoración conjunta por parte del facultativo especialista y el radiofísico, de las distribuciones de dosis generadas en la

fase anterior. Estas son examinadas en cada corte de TC y de forma integral en todos los cortes a partir del uso de histogramas dosis-volumen (figura 10). Sin ánimo de ser exhaustiva, en ellos se comprueba que la dosis administrada a la próstata es lo suficientemente alta para conseguir un control tumoral óptimo y que, además, se distribuya de forma homogénea dentro del volumen blanco. En el caso de los órganos de riesgo, lo que se pretende es mantener la dosis por debajo de unos valores prefijados (constrains), que discriminan aquellos pacientes con riesgo alto de desarrollar una complicación rádica, por ejemplo, para el caso del recto (Suponiendo que la neoplasia se trate en 20 fracciones de 3 Gy), se intenta que no más del 3%, 15% 30%, 50% y 60% del volumen del mismo reciban más de 60Gy, 57Gy, 53Gy, 49 Gy y 41 Gy respectivamente (tabla 5 y 6)

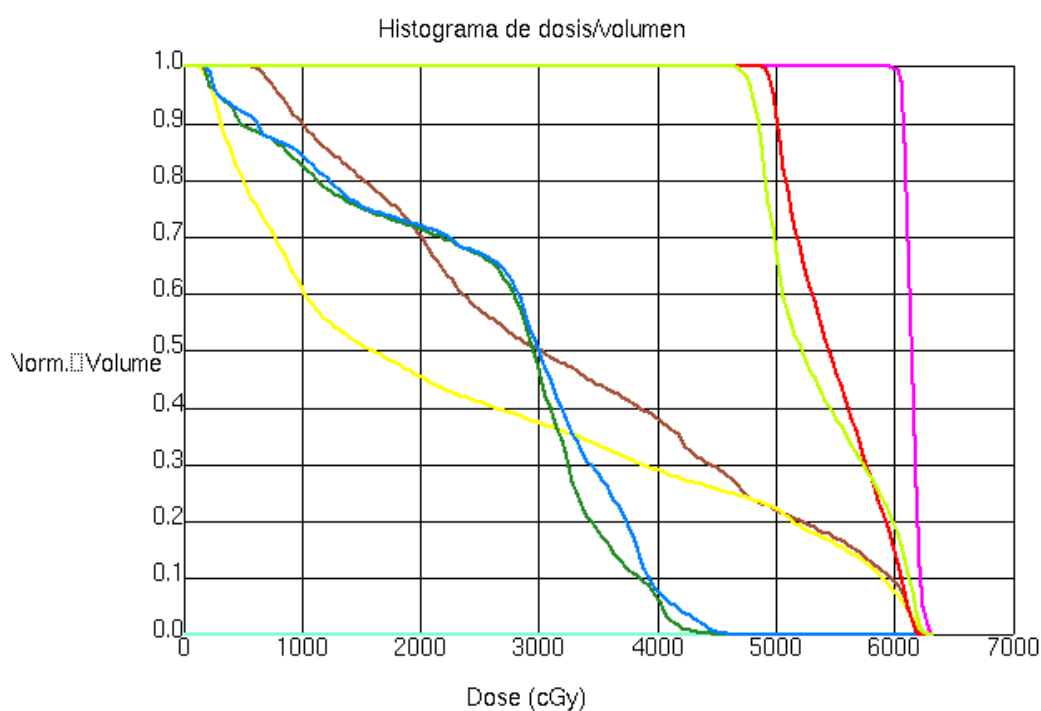


Figura 10: Histograma dosis volumen de una dosimetría de cáncer de próstata. En el que vemos la dosis que recibe la próstata (volumen diana, línea rosa)) siendo nuestro objetivo 60Gy a la misma, vesículas seminales (volumen diana 2, línea roja) siendo nuestro objetivo 48Gy. Por otro lado, podemos ver la dosis que reciben los órganos de riesgo, cabezas femorales (líneas azul y verde), recto (línea marrón), vejiga (línea amarilla) e intestino delgado (línea celeste) los cuales deben cumplir los diferentes constrains según

sea un tratamiento hipofraccionado o convencional normofraccionado. *Archivo personal de la autora.*

Órgano de riesgo	Medida
Pared rectal	V30 ≤ 71Gy V50 ≤ 53 Gy
Pared vesical	V30 ≤ 71Gy V50 ≤ 53Gy
Cabezas femorales	V5 ≤ 53Gy

Tabla 5: Constrains en un tratamiento convencional, 78Gy en 39 fracciones de 2Gy. Interpretación de los datos: ejemplo pared rectal $V30 \leq 71$ Gy, conlleva a que el 30% del volumen rectal no debe recibir más de 71Gy. (58).

Órgano de riesgo	Medida
Pared rectal	V30 ≤ 46 Gy V50 ≤ 37 Gy
Pared vejiga	V30 ≤ 46 Gy V50 ≤ 37 Gy
Cabezas femorales	V5 ≤ 43 Gy

Tabla 6: Constrains en un tratamiento hipofraccionado, 60Gy en 20 fracciones de 3Gy. (58).

3. Fase de administración y verificación del tratamiento. Una vez realizado el cálculo dosimétrico se procede a la administración real del tratamiento sobre el paciente. Es crucial asegurarse de que la radiación se deposita sobre el área prevista. De no ser así se compromete tanto la curación del paciente como la seguridad del tratamiento. En este sentido el desarrollo de la ingeniería y de la informática han multiplicado la precisión del tratamiento. Hasta la década de los ochenta- noventa del siglo pasado la única posibilidad de verificación de la corrección del posicionamiento del tratamiento con radiaciones era el uso de referencias externas realizadas en la piel y la realización de imágenes de rayos X tomadas

con el propio ALE inmediatamente antes de la administración del tratamiento. Se ha de tener en cuenta que la energía de los rayos X generados por el ALE son del orden de Megavoltios cuya definición es muy inferior a la de la energía usada en los equipos de radiodiagnóstico que usan energía del orden de kilovoltios. En definitiva, se trataba de imágenes de poca calidad en la que solo se podían apreciar estructuras óseas siendo indetectable la glándula prostática. Dado que la glándula prostática puede moverse debido a cambios en el contenido rectal y vesical, este método de verificación podía ocasionar falta de precisión a la hora de la administración del tratamiento (59, 60). Este problema se compensaba expandiendo los márgenes del campo RT de manera que se trataba la próstata más una porción considerable de tejido alrededor de la misma, para minimizar la posibilidad de un fallo en la administración del tratamiento. La desventaja de este enfoque fue que incrementaba la irradiación a los tejidos sanos circundantes y las estructuras críticas. Este problema se abordó en un primer momento mediante la colocación de marcadores fiduciales radioopacos detectables con los sistemas de imagen dependientes del ALE en la próstata antes del tratamiento. Estos elementos funcionaban como marcadores subrogados de la posición de la próstata y subsanaban la falta de definición de las imágenes basadas en megavoltaje. No obstante, suponían un procedimiento invasivo que añadía coste e incomodidad (61-63).

De esta forma, el movimiento de la próstata puede monitorizarse durante el tratamiento, y las configuraciones de los campos pueden ajustarse a los cambios de posición de la próstata, garantizando la correcta administración de la dosis, incluso con pequeños márgenes de seguridad. Una metodología comparable es la implantación de transpondedores electromagnéticos (Calypso) (64). Otra estrategia es la obtención de imágenes diarias de mejor calidad durante el tratamiento, con mejor definición de tejidos blandos, lo cual permitía verificar la localización de la próstata sin necesidad de utilizar ningún marcador. La más utilizada es la tomografía computarizada con haz cónico (cone-beam) (65), RM (66) y ecografía (67). La estrategia más usada es el uso de fiduciales debido a su facilidad y alto rendimiento. Las desventajas de las estrategias basadas en la obtención de imágenes enfocadas directamente a la próstata son la baja calidad de la imagen (tomografía computarizada con haz de luz, ultrasonido) y los altos costes (RM). No obstante, todas estas estrategias han supuesto una mejora

comparada con la situación anterior a su implementación, permitiendo disminuir el margen de tejido irradiado alrededor de la próstata disminuyendo el riesgo de toxicidad rectal y urinaria (39, 66).



Figura 11: Esquema de fases de tratamiento con radioterapia. *Archivo personal de la autora.*

La mejora tecnológica en cada una de las fases del tratamiento con radioterapia, el calculo dosimétrico, la delimitación de volúmenes y la verificación de la posición real de la próstata previa a cada fracción de tratamiento, han permitido escalar la dosis administrada (de 66-70Gy a 80Gy) sin aumento de la toxicidad. De otro modo, el desarrollo de la radioterapia moderna ha resultado en cifras crecientes de curación sin aumento de la toxicidad (34, 68-71).

Varios ensayos aleatorizados fase III han demostrado que esta escalada de dosis en el cáncer de próstata mejora la supervivencia libre de progresión bioquímica, con aceptables toxicidades agudas a largo plazo (tabla 7)

Autor	N	Pacientes	Dosis	Seguimiento (Años)	Control	Toxicidad
MD Anderson Kuban (2008)	301	T1b-3N0 No HT	70Gy vs 78Gy RT2D y RTC3D	9	SLEB 8 años* BR: 63 vs 88% RI: 76 vs 86% AR: 26 vs 63%	GI ≥G2: más toxicidad en alta dosis. GU ≥ G2: no diferencias significativas
Dutch trial Al-Mamgani (2008)	664	T1-T4N0 PSA <60 HT 21%	68 vs 78Gy RTC 3D	5.8	SLEB 7 años* 45 vs 56% Diferencias significativas en RI y AR. No en BR	GI ≥G2: más toxicidad en alta dosis. GU ≥ G2: no diferencias significativas
MGH Zietman (2008)	393	T1-2bN0 PSA <15	70.2 vs 79.2Gy RTC3D y protones	8.9	SLEB 10 años* BR: 72 vs 93% RI: 58 vs 70%	GI y GU no diferencias significativas
MRC RT01 Dearnaley (2007)	843	T1-3aN0 PSA <50 HT neoad	64 vs 74Gy RTC3D	10	SLEB 10 años 43 vs 55% Diferencias significativas en todos	GI ≥G2: más toxicidad en alta dosis GU ≥ G2: no diferencias significativas
French-GETUG 06 Beckendorf (2011)	306	T1b-3a N0 PSA <50 No HT	70 vs 80Gy	5	SLEB 5 años 68% vs 76.5%	GI ≥ G2: no dif significativas GU ≥G2: más toxicidad en alta dosis

Tabla 7: Ensayos fase III sobre escalada de dosis.

Siglas: HT: Hormonoterapia, SLEB: supervivencia libre de progresión bioquímica. BR: bajo riesgo, RI: riesgo intermedio, AR: alto riesgo. GI: gastrointestinal, GU: genitourinario, HT neoad: hormonoterapia neoadyuvante, * $p < 0.05$ (32, 34, 71-73).

El beneficio demostrado es un aumento de la supervivencia libre de progresión bioquímica en un 10-20% en términos absolutos. Esta ventaja, sin embargo, no se tradujo en una mejora de la supervivencia global. Aunque, Kalbasi et al demostraron en una gran cohorte de pacientes (42,481) recogidos de la base de datos Nacional del cáncer que la escalada de dosis hasta $\geq 75,6$ Gy se relacionó con una mejor supervivencia global en hombres con cáncer de próstata de riesgo intermedio y alto (37).

El desarrollo tecnológico no solo ha permitido la escalada de dosis, sino que también ha dado lugar a la posibilidad de hacerlo de forma más conveniente tanto para el sistema sanitario como para el paciente. La RT en cáncer de próstata se ha administrado tradicionalmente de forma fraccionada, usando una dosis diaria de 1.8 a 2.0 Gy durante 7-8 semanas, alcanzando una dosis de 74-79.3Gy, lo que denominamos fraccionamiento convencional (FC). Los avances señalados han permitido administrar todo el tratamiento en unas cuatro semanas administrándose una cantidad mayor de radiación por cada fracción a diferencia del fraccionamiento convencional. Es lo que ha sido definido como “hipofraccionamiento”.

- **Hipofraccionamiento:**

La radioterapia siempre ha sido administrada en pequeñas “fracciones” de radiación, administradas con frecuencia diaria. La administración fraccionada de la radioterapia se basa en la presunta diferencia en la sensibilidad relativa del tejido maligno y el tejido sano a las radiaciones. La radiobiología y la respuesta de los tumores y el tejido sano a la dosis total y la dosis por fracción ha sido objeto de intensa investigación durante más de 30 años. La ventaja de la administración fraccionada de la radioterapia se basa en la mayor capacidad de los tejidos sanos para reparar el daño inducido por la radiación en comparación con los tejidos neoplásicos como se ha mencionado previamente. Para la mayoría de los tumores la fracción óptima de tratamiento (aquella que maximiza la capacidad de recuperación del daño radioinducido de los tejidos normales en comparación

con los tejidos neoplásicos) es del orden de los dos Gy. Esa es la razón por la que tradicionalmente el tratamiento ha sido administrado a razón de 1,8 o 2 Gy día (74, 75).

La RTE hipofraccionada (HF) conlleva una dosis mayor por fracción con un número menor fracciones, y con ello, un periodo total de tratamiento más corto, con una dosis total más baja. Esta dosis total más baja tiene un efecto comparable con una dosis estándar más alta en fracciones de 2 Gy (76).

El hipofraccionamiento ha ganado una atención creciente ya que disminuye el tiempo total de tratamiento, con una disminución del número de visitas hospitalarias para los pacientes, así como una menor carga de trabajo departamental y menores costes. Siendo este beneficio más representativo en los pacientes que viven lejos de un centro de RT o que tienen bajo soporte social (77, 78).

Además, teóricamente, podría conducir a un mayor control local del cáncer (79), (80).

La mayoría de los ensayos realizados han testado el fraccionamiento a razón de 2.4-4Gy por fracción, diariamente, durante 4-6 semanas. Han sido publicados tres ensayos clínicos aleatorizados de no inferioridad, y cuatro ensayos aleatorizados de superioridad comparando tratamientos normofraccionados con hipofraccionados. Si los analizamos colectivamente, 6357 pacientes han sido asignados al azar a fraccionamiento convencional (1,8-2,0 Gy por fracción) o hipofraccionamiento (3,0-3,4 Gy por fracción), que demuestran que el HF es tan bien tolerada y tan eficaz desde el punto de vista clínico como el fraccionamiento convencional, con las obvias ventajas económicas y prácticas asociadas con una duración de tratamiento más corto (81), (82), (83), (84), (85), (86), (87).

El ensayo CHHiP (81) es el ensayo controlado aleatorizado de no inferioridad más grande hasta la fecha. CHHiP demostró una base de evidencia para recomendar 60 Gy en 20 fracciones como el nuevo estándar de atención para la radioterapia externa en el cáncer de próstata localizado (85, 86). El ensayo RTOG 0415 (83) demostró que la eficacia del hipofraccionamiento no era inferior a la del fraccionamiento convencional en el cáncer de próstata de bajo riesgo. Básicamente confirma las conclusiones del CHHiP, al igual que las del ensayo PROFIT si bien este último solo incluye pacientes con cáncer de próstata de riesgo intermedio (84).

En los cuatro ensayos aleatorizados de superioridad confirman que el tratamiento hipofraccionado es al menos equivalente en eficacia y seguridad a los tratamientos convencionales normofraccionados (82, 86-91), la dosis en los brazos con HF varía de 62 a 72 Gy en 2.4-3.4 Gy por fracción.

- **Radioterapia estereotáxica corporal (SBRT):**

La SBRT es una forma extrema de hipofraccionamiento (HE). La estereotaxia es un método preciso de localización del volumen diana utilizando coordenadas tridimensionales derivadas de técnicas de imagen, por lo que para la SBRT se utilizan procedimientos de precisión más altos que para los FC (92). La SBRT para el CP se utilizan entre 3 y 7 fracciones de 6 a 10 Gy por fracción a lo largo de una o dos semanas hasta una dosis total de 35-50 Gy (Figura 12).

Se ha señalado que, paradójicamente, los efectos de estos esquemas hipofraccionados sobre la supervivencia tumoral son mayores que los previstos por el modelo lineal-cuadrático. Brevemente, las dosis totales administradas son sensiblemente menores que en los esquemas normofraccionados lo cual supondría un menor efecto sobre las células neoplásicas. No obstante, existe evidencia de que las dosis altas por fracción no solo dañan a las células neoplásicas sino al estroma circundante, en parte mediado por la liberación de citoquinas. Todo ello explica, a pesar de que el modelo lineal cuadrático no es aplicable a hipofraccionamiento extremos, la gran eficacia observada de la SBRT. (93, 94).

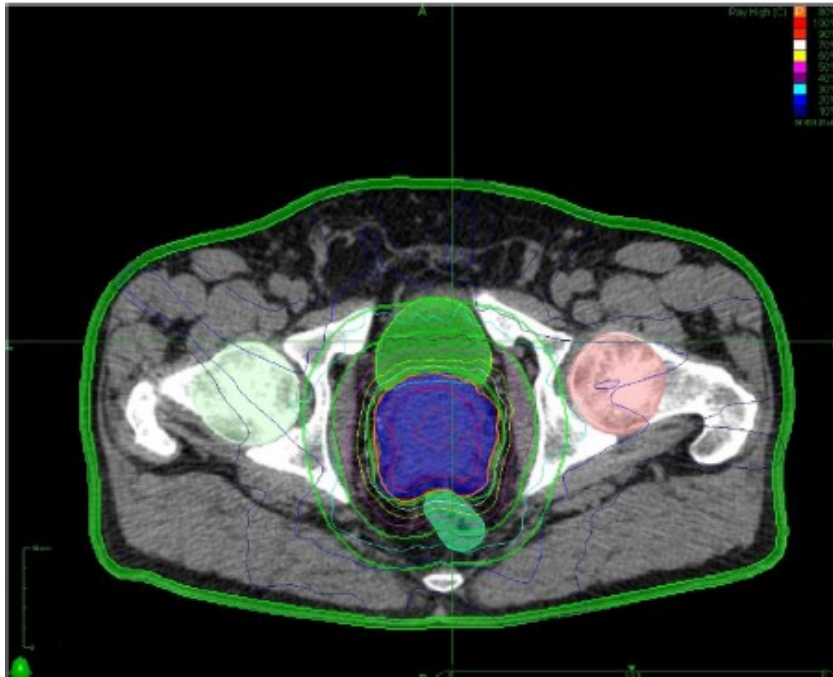


Figura 12: Plan de tratamiento y distribución de dosis para SBRT en cáncer de próstata con una técnica no coplanar (95).

Dos revisiones sistemáticas (96, 97), recomiendan que el HE sólo se realice dentro de un ensayo clínico, debido a la ausencia de datos de eficacia y seguridad a largo plazo. En la última década, los datos de los ensayos fase I-II, utilizando IMRT (98-100) o técnicas no coplanares (101-103), han demostrado que los resultados de toxicidad y eficacia del HE son comparables a los del FC. Los resultados de calidad de vida informados por el paciente son similares entre la IMRT, la SBRT y la braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR) a los 2 años (104).

Los resultados con SBRT de próstata han sido alentadores para dosis totales de entre 33.5 y 40 Gy (6.7-8.0 Gy por fracción). Según un estudio de Kim (100) no se recomiendan dosis mayores de 9 Gy por fracción, ni dosis totales mayores de 45 Gy, debido a un mayor riesgo de toxicidad. En este estudio, los pacientes con enfermedad de riesgo intermedio- bajo, recibieron 45 Gy en 5 fracciones de 9 Gy por fracción, 47.5 Gy en 5 fracciones de 9.5 Gy por fracción, o 50 Gy en 5 fracciones de 10 Gy por fracción. Tras una mediana de seguimiento de 24 meses, el 6,6% de los pacientes tratados con 50 Gy (5 fracciones) tenían toxicidad rectal tardía \geq grado 3.

Los estudios en los que los pacientes son tratados con dosis totales de a 33.5-36.25 Gy en 5 fracciones de 6.7-7.25 Gy por fracción comunican buenos resultados con toxicidades aceptables, si bien es necesario seguimientos más largos para resultados a largo plazo.

	N	Dosis total/ Dosis fracción	Seguimiento mediano	SLEB	Toxicidad G3	Toxicidad G2 GU	Toxicidad G2 GI
Madsen	40	33,5 Gy/ 6,7 Gy	41 meses	90%	0%	20%	8%
Loblaw	84	35Gy/ 7Gy	55 meses	98%	0%	7%	5%
Chen	100	36.28Gy/ 7.25Gy	27 meses	99%	GU/GI aguda 0% GU crónica 1%	Aguda 35% Crónica 31%	Aguda 5% Crónica 1%
Bolzicco	100	35Gy/ 7Gy	36 meses	95%	0%	Aguda 5% Crónica 1%	Aguda 18% Crónica 1%
Tree	51	36.25Gy/ 7.25Gy	14 meses	100%	0%	22%	14%
Rana	102	35-40Gy/ 7-8Gy	52 meses	100%	0%	9.9%	3%

Tabla 8: Tabla comparativa estudios retrospectivos SBRT prostática (Archivo personal de la autora). Toxicidad por RTOG (Radiation therapy oncology group). GU: genitourinario. GI: gastrointestinal. SLEB: supervivencia libre de progresión bioquímica (98, 105-109).

Autor	N	Mediana seguimiento (meses)	Dosis	TDA	SLEB	Toxicidad GI tardía ≥G3	Toxicidad GU tardía ≥G3
Kishan et al, fase II, abstract (1)	1644 (BR 892, RI 752)	86.4	33.5-40Gy en 4-5 fx	4%	5 años: BR 98%, RI 96% 10 años: BR 94%, RI 90%	0.06% G4 (CTCAE v3/RTOG)	2% G3 0.06% G4 (CTCAE v3/RTOG)
King et al, fase II	1100 (BR 641, RI 334, AR 125)	36	35-40Gy en 4-5 fx	14%	5 años 93%: BR 95%, RI 84%, AR 81%	NR	NR
Widmark et al, randomizado, fase III, abstract	1200 RI 600 SBRT	50	42.7Gy en 7 fx o 78Gy en 39 fx	0%	NR	2% G2 a los 2 años (SBRT) RTOG	5% G2 a los 2 años (SBRT) RTOG
Meier et al, fase II, abstract	309 (BR 172, RI 137)	61	40Gy en 5fx	NR	5 años 97%: BR 97%. RI 97%	0% CTCAE v3	2% CTCAE v3
Quon et al, randomizado fase II	152 (BR 20 RI 129)	47	40Gy en 5fx (semanalmente o días alternos)	5%	NR	2% RTOG	5% RTOG
Zelevsky and Kollmeier, fase I, abstract	136 (BR +RI)	66, 54, 36, 30 (de menor a mayor dosis)	32.5, 35, 37.5 y 40 en 5fx, 35 a 40 en 5 fx	NR	3 años 83%, 85%, 90%, 98% (de baja a alta dosis)	0%	1%
Loblaw et al, fase I/II	114 (BR 102, RI 12)	35Gy: 115 40Gy: 83	35 a 40Gy en 5 fx	0.9%	10 años 35Gy recaída bioquímica 13%	1% RTOG	0% RTOG
Hannan et al, fase I-II	91 (BR 33, RI 58)	54	45 a 50Gy en 5fx	17%	5 años 99%: BR 100%, RI 98%	7% CTCAE V3	6% CTCAE V3
Loblaw et al, fase I-II	84 BR	55	33Gy en 5 fx	1%	5 años 98%	1% RTOG	0% RTOG
McBride et al, fase I	45 BR	45	36.3 a 37.5 en 5fx	0%	3 años 98%	4% CTCAE v4	2% CTCAE v4
Madsen et al, fase I-II	40 BR	41	33.5Gy en 5 fx	NR	4 años 90%	0% CTC v2	0% CTC v2

Tabla 9: Tabla comparativa de ensayos prospectivos de SBRT próstata con al menos 3 años de seguimiento (Archivo de la autora). N: número de pacientes. SLEB: supervivencia libre de progresión bioquímica. GI: gastrointestinal, GU: genitorurinario, BR: bajo riesgo, RI: riesgo intermedio, AR: alto riesgo, fx: fracciones, TDA: terapia deprivación androgénica, NR: no reportado, CTC criterios toxicidad común, CTCAE:

Criterios terminología comunes para efectos adversos, RTOG: Radiation Therapy Oncology Group. (98, 110-118),(119, 120).

Los resultados a largo plazo para SBRT de próstata han sido reportados por Meier (113) y King entre otros autores (tabla 9, referencia (111)).

El estudio multiinstitucional de Meier reclutó a 309 pacientes con enfermedad de riesgo intermedio y bajo, tratando la próstata a 40 Gy en 5 fracciones (8 Gy por fracción) y las vesículas seminales a 36.25 Gy en 5 fracciones (7.25 Gy por fracción). Después de una mediana de seguimiento de 61 meses, el 1.6% de los pacientes reportaron toxicidad de grado 3, todos los cuales fueron toxicidad GU. No se informó toxicidad de grado 4-5. La supervivencia global a 5 años y las tasas de supervivencia libre de enfermedad bioquímica fueron 95.6 y 97.1% respectivamente.

King realizó un análisis conjunto de 1100 pacientes, incluidos en distintos ensayos prospectivos fase 2 de pacientes con CP localizado de diferentes instituciones tratados entre 2003 y 2013 con SBRT. En una mediana de seguimiento de 36 meses, la supervivencia libre de progresión bioquímica a 5 años para la enfermedad de riesgo bajo, intermedio y alto fue del 95, 84 y 81%, respectivamente. Los resultados actualizados de esta serie se presentaron recientemente como abstract, con 1644 pacientes (892 de bajo riesgo y 752 de riesgo intermedio), con una mediana de seguimiento de 7,2 años. Tabla 8 (110).

Más recientemente, un estudio aleatorizado fase II de 30 pacientes, publicado como abstract únicamente (121), comparó 5 fracciones de 9 Gy con fracción única de 24Gy. Presentaron mayor toxicidad aguda GU y GI grado I los pacientes sometidos a fracción única (GU 41% vs 18% y GI 8% vs 0%), aunque los resultados de calidad de vida no revelaron diferencias, ya que al mes se equilibró la toxicidad reduciendo significativamente en el brazo de la sesión única. Aunque este estudio ofrece resultados prometedores hacia el futuro para administrar SBRT en una sola fracción, el número pequeño de pacientes y el corto seguimiento son necesarios resultados a largo plazo para evaluar mejor su eficacia y riesgo de toxicidad tardía.

Otro ensayo fase I/II de un solo brazo (NCT03294889) compara SBRT de una sola fracción de 19Gy en la próstata, con o sin vesículas seminales se está realizando

actualmente con el objetivo de recoger 45 pacientes para evaluar la toxicidad y el riesgo de fracaso bioquímico a los 3 años.

Si bien los datos de los ensayos fase I-II sobre SBRT de próstata son alentadores, los datos de fase III son esperados con impaciencia. Hay dos estudios de fase III en marcha que comparan HE con FC.

El ensayo HYPO sueco (ISRCTN45905321) ha aleatorizado a 1200 pacientes, con enfermedad de riesgo intermedio a FC o 42,7 Gy en 7 fracciones de 6.1Gy, el cual ha informado de sus primeros resultados en relación a la toxicidad temprana (112) Tabla 8.

El estudio PACE B (NCT01584258) está en curso y aleatoriza a los pacientes a FC o 36.25 Gy en 5 fracciones de 7.25 Gy. Tras los resultados publicados del ensayo CHHiP se ha incluido un brazo de 62Gy en 20 fracciones de 3,1 Gy. Por el momento ha recogido 872 pacientes.

El estudio PATRIOT evalúa distintos esquemas de fraccionamiento extremo. Compara 40 Gy en cinco fracciones de 8 Gy administradas a días alternos o con frecuencia semanal. Los resultados publicados hasta ahora sugieren una mejor calidad de vida relacionada con la función intestinal y urinaria (a los 3 meses de finalización del tratamiento) en el esquema de administración semanal (122).

En resumen, el hipofraccionamiento para el CP localizado es seguro y eficaz. Sobre la base de varios grandes estudios aleatorizados, el hipofraccionamiento alrededor de 3 Gy por fracción puede considerarse un estándar para el tratamiento con radioterapia en CP localizado. Hay un creciente cuerpo de evidencia en apoyo de hipofraccionamiento extremo para el cáncer de próstata localizado. Se esperan los datos comparativos de varios estudios aleatorizados en marcha (123, 124)

- **Protonterapia:**

La posibilidad del tratamiento del cáncer con protones fue propuesto por primera vez por Robert Wilson en 1946 (125). Doce años después, fue publicada la primera serie de pacientes tratados con protonterapia (PRT) por investigadores del Laboratorio Nacional Lawrence-Berkeley (126) Durante las décadas siguientes, se fundaron los primeros centros de tratamiento, incluyendo el ciclotrón de Harvard y Loma

Linda University Medical Center (LLUMC) en California, el Instituto del Medio Oeste de Protonterapia (MPRI) en Bloomington, la Universidad de Florida, instituto de terapia de protones (UFPTI) en Jacksonville, Florida, y el Centro de protonterapia en el MDCC en Houston. La PRT es una modalidad atractiva, aunque todavía costosa, de radioterapia moderna. Los protones tienen propiedades físicas únicas que minimizan la dosis al tejido normal adyacente al tumor y permiten un aumento de la dosis administrada. Se considera que la PRT es fundamental en el tratamiento de los tumores pediátricos (127) así como situaciones clínicas infrecuentes en los que la zona a tratar está especialmente cercana a estructuras críticas, como ejemplos cabría citar la radioterapia craneospinal, (128) los cordomas de base de cráneo y tumores del sistema nervioso central cercanos a la línea media (129) La adopción entusiasta de la PRT para el tratamiento del cáncer de próstata se basó en esta superioridad teórica para la disminución de dosis a órganos de riesgo como la vejiga, el recto y las cabezas femorales, en comparación con el tratamiento convencional con fotones.

Los protones son partículas cargadas pesadas con aproximadamente 1.800 veces la masa de los electrones. Esta propiedad física única ofrece ventajas dosimétricas sobre los fotones o los electrones (Figura 13). Los protones apenas depositan energía en su trayectoria hasta alcanzar el volumen blanco, depositan casi la totalidad de la misma en el volumen blanco (la próstata) y no depositan energía alguna después de alcanzar el mismo (130).

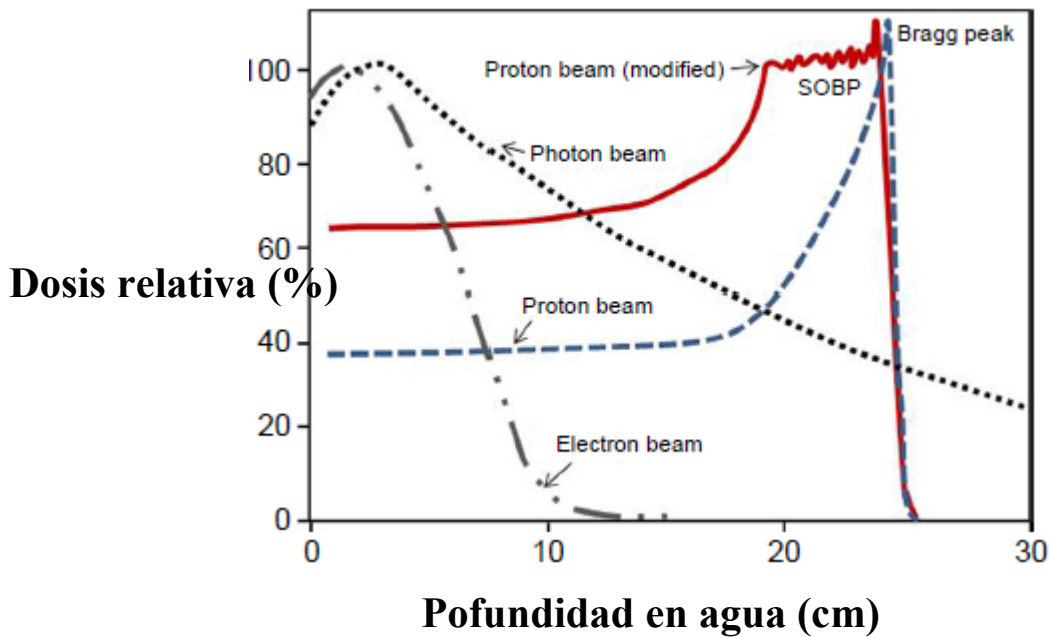


Figura 13: Comparación de la distribución de la dosis relativa en profundidad de los protones frente a los fotones y electrones. Línea punteada negra: representa la distribución de energía de un fotón en función de la profundidad en un objetivo. Línea azul discontinua: traza la distribución de energía de un haz de protones monoenergéticos en función de la profundidad en agua. Los protones proporcionan una dosis pequeña cerca de la entrada, pero tienen un pico de Bragg en la deposición de energía seguida de una caída rápida cuando los protones se detienen. Línea punteada gris: muestra la distribución de electrones en función de la profundidad. Representa una caída bastante rápida, pero se aleja de la producción de fotones al final del haz de electrones. Línea roja: dado que cualquier pico de Bragg individual entrega dosis en una profundidad estrecha, se suman muchos picos de Bragg individuales para proporcionar cobertura del volumen diana. Este es el pico de Bragg extendido (SOBP). (Kosj Yamoah, Peter AS Johnstone. Proton beam therapy: clinical utility and current status in prostate cancer. Publicado Dove press journal. 16, septiembre 2016)

Si bien los protones depositan su energía de manera distinta a lo largo de su trayectoria, su capacidad de ionización de los tejidos es similar a la de los fotones. De esta forma, la amplia experiencia en el tratamiento con fotones para predecir sus efectos agudos y tardíos, tanto para el tumor como para los tejidos sanos, permitiéndonos calcular las dosis necesarias para tratar neoplasias con protones. Así un equivalente Gy con

protones equivale a la cantidad de energía depositada con un haz de protones, cuyo efecto biológico es similar a un Gy depositado con fotones (131, 132).

Como consecuencia de las ventajas reseñadas, la dosis depositada en los tejidos normales es menor a las de las técnicas más sofisticadas de tratamiento con fotones (IMRT +IGRT) (Figura 14) (133, 134). Sin embargo, los datos disponibles no apoyan de forma abrumadora la vinculación de esta disminución de dosis a los tejidos sanos, a una diferencia discernible en los efectos secundarios tardíos, especialmente en la era de la IMRT. Aunque por regla general, la mejor práctica de la radioterapia oncológica consiste en reducir la dosis a los tejidos sanos a un valor tan bajo como sea razonablemente posible (ALARA), cabe destacar que los costos de construcción y operación de PRT resultan mucho más altos que la IMRT con fotones.

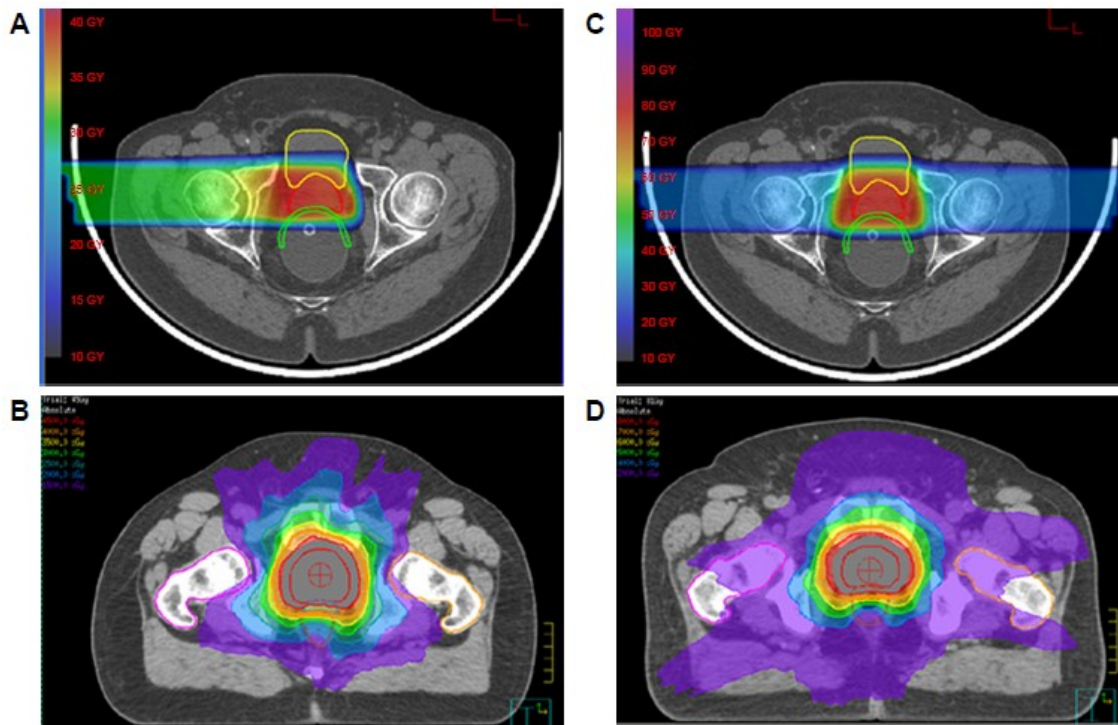


Figura 14: Planificación dosimétrica que compara los planes de la PRT con (A) haz único a 45 GyE, (B) dos campos laterales a 81 GyE; plan basado en fotones con (C) IMRT a 45 Gy y (D) dosis escalada de 81 Gy.

Abreviaturas: Gy (Gray); GyE (equivalente gray); IMRT: radioterapia de intensidad modulada; PRT: protonterapia. (Kosj Yamoah, Peter AS Johnstone. Proton beam therapy: clinical utility and current status in prostate cancer. Publicado Dove press journal. 16, septiembre 2016)

La primera publicación clínica de PRT para el tratamiento del cáncer de próstata apareció en 1983. En este caso, los protones se utilizaron para suplementar con una dosis adicional el tratamiento inicial con fotones. Es de reseñar que, dado los condicionantes técnicos de la época, la dosis adicional administrada se depositó a través del periné lo cual no es un abordaje estándar en la actualidad. A pesar de ello, la dosis adicional no supuso ningún incremento de toxicidad, lo cual confirma la hipótesis de que el tratamiento con protones permite preservar los tejidos sanos (135). Una revisión posterior de pacientes tratados con el mismo enfoque (suplementación de la dosis vía transperineal) (136), comunicó la ausencia de toxicidad gastrointestinal (GI) grado 3 o superior y un 8% de toxicidad gineco-urinaria (GU) grado 3 o mayor. La tasa relativamente alta de pacientes que desarrollaron toxicidad GU se debe probablemente a este enfoque que no se usa en la actualidad. Así los resultados no satisfactorios podrían no deberse al uso de protones, sino al modo en el que se administraron.

Este equipo emprendió un ensayo clínico aleatorizado (137) que fue el primero de una serie de ensayos que demostraron que se podía aumentar la dosis de radiación administrada a la próstata usando protones. Tras una fase inicial de tratamiento en la que se administraron 50,4 Gy con fotones, 202 hombres fueron asignados al azar entre una sobreimpresión con fotones hasta alcanzar una dosis de 67,2 GyE o una sobreimpresión con protones hasta alcanzar 75,6 GyE. El control local a los 8 años fue de 77% (dosis alta con protones) y 60% (dosis estándar con fotones), aunque esto no fue estadísticamente significativo ($P = 0,089$).

En 2004, los investigadores del LLUMC publicaron resultados de más de 1.250 pacientes tratados entre 1991 y 1997 (138).

Aproximadamente el 40% de los pacientes recibieron PRT como tratamiento único; en el resto se combinaba la PRT con el tratamiento convencional con fotones. La toxicidad grado 3 fue del 1% para los síntomas GI y GU, la toxicidad grado 4 sólo se observaron a nivel GI (0,2%), cifras considerablemente mejores que las conseguidas con radioterapia convencional en aquellos momentos.

Desde entonces, algunos centros han intentado demostrar que la PRT es beneficiosa en términos de toxicidad. La Universidad de Florida, ha llevado a cabo varios

ensayos prospectivos con PRT. (139). Los pacientes recibieron dosis altas (78-82 GyE) con toxicidades mínimas (toxicidad GI grado 3 en <0,5% y toxicidad GU grado 3 en 2%). Estos datos se han actualizado varias veces, la última vez incluyendo 1.285 pacientes tratados entre 2006 y 2010 (139). No se observaron toxicidad GI de grado 4 o 5 y solo se observó sangrado rectal (grado 3) en el 0,9% de los pacientes.

Resumiendo, la generalización del uso de protones para el tratamiento con radiaciones del cáncer prostático va a depender de factores como el coste, la disponibilidad de equipos de PRT, y de la disponibilidad de evidencia científica que avale su uso. Para algunos, el simple hecho de disminuir la irradiación de tejidos sanos es una ventaja que justificaría su implantación. Otros consideran que es difícil justificar su uso en ausencia de evidencia de alta calidad que demuestre una ventaja en términos de supervivencia y/o toxicidad dado el incremento de costes que supone. El uso cada vez mas frecuente de esquemas de tratamiento hipofraccionados, podría ayudar a disminuir los costes globales para el uso de PRT en el cáncer de próstata y contribuir a su implantación (140, 141).

Las tecnologías innovadoras, como la PRT, no son beneficiosas por el mero hecho de ser novedosas. Su valor debe basarse en su capacidad para mejorar la supervivencia, disminuir la morbilidad, o disminuir el coste. Así, si un día, el coste de PRT fuese comparable al de otras modalidades, su uso se generalizará sin necesidad de evidencia de Nivel I.

1.3.1.2. Braquiterapia (BQ).

Otra modalidad de tratamiento con radiaciones para el cáncer de próstata es la braquiterapia. En ella se usan fuentes radiactivas que se insertan (de manera permanente o temporal) en el interior de la próstata por vía transperineal con control ecográfico endo-rectal.

El uso de técnicas de imagen muy precisas en tiempo real (ecografía, RM o TC) y de algoritmos sofisticados de cálculo dosimétrico permite la administración de dosis ablativas a la próstata minimizando la irradiación de los tejidos periprostáticos. Ambos hechos combinados maximizan el control tumoral minimizando la toxicidad rádica.

Hoy en día hay dos modalidades de braquiterapia prostática que presentan características diferentes (Tabla 8). En la braquiterapia de baja tasa de dosis (LDR) las semillas radioactivas se implantan permanentemente en el tejido prostático. En ella las semillas radiactivas liberan la radiación hasta que su actividad decae. En la braquiterapia de alta tasa de dosis (HDR), la fuente radioactiva se coloca temporalmente (del orden de minutos) en la próstata a través de agujas implantadas.

En comparación con la radioterapia de haz externo y la prostatectomía radical, tanto la braquiterapia LDR como la HDR tienen tasas de control tumoral y de supervivencia similares (142).

Hay fuentes que atribuyen un menor impacto tóxico de la braquiterapia comparada con la Radioterapia externa y la prostatectomía radical (143), (144). No obstante, los datos publicados son contradictorios al respecto. Una revisión sistemática reciente que incluye 80 estudios prospectivos con más de 100 pacientes, tratados con prostatectomía radical (laparoscópica, robótica o abierta), radioterapia externa y braquiterapia, establece que, en términos generales, la proporción de pacientes continentales fue mayor tras tratamiento con braquiterapia y radioterapia externa comparada con prostatectomía, si bien, el número de pacientes continentales aumentó con el tiempo en todos los grupos de tratamiento. Con respecto a los síntomas sexuales, fueron difíciles de interpretar por varias razones. Una de ellas es que la definición de impotencia fue muy diferente en los distintos estudios. Las definiciones más comunes fueron: “erección suficiente para la penetración” o “recuperación de la función sexual basal”. Si bien las diferencias fueron menos claras que en el caso de la continencia urinaria, algunos datos sugieren que la tasa de impotencia es mayor tras cirugía, en comparación a la radioterapia externa y la braquiterapia. Al igual que en el caso de la continencia, la potencia mejoró con el tiempo tras prostatectomía radical, permaneciendo estable en los otros grupos de tratamiento. No obstante, no fue posible realizar comparaciones estadísticas formales entre las distintas modalidades terapéuticas.

La braquiterapia se asocia con tiempos de recuperación mucho más cortos que los de la prostatectomía radical junto con tiempos totales de tratamiento menores que los de la RTE y, por todo ello, con una menor interferencia en la vida de los pacientes, (143).

Resumiendo, la braquiterapia para el cáncer de próstata es una opción de tratamiento eficaz y bien tolerada que podría ofrecer beneficios significativos en calidad de vida para los pacientes y eficiencias de ahorro de costes para los proveedores de atención médica (145).

Las contraindicaciones absolutas para la braquiterapia incluyen la presencia de metástasis a distancia, ausencia de recto, y síndromes de sensibilidad a la radiación como la ataxia telangiectasia. No existe un límite absoluto de edad superior o inferior para la braquiterapia. Las contraindicaciones relativas a la braquiterapia incluyen obstrucción urinaria grave, irradiación previa de la pelvis, resección transuretral previa, volúmenes prostáticos grandes (> 50 ml) y enfermedad inflamatoria intestinal (146).

Tipos braquiterapia	Diferencias técnicas braquiterapia prostática
Baja tasa de dosis (LDR)	<ul style="list-style-type: none"> - Semillas implantadas de forma permanente - Utiliza los isótopos I-125 (más común), Pd-103 o Cs-131. - La dosis de radiación administrada durante semanas y meses. - Los efectos secundarios agudos se resuelven en meses. - Problemas de protección radiológica para pacientes y cuidadores.
Alta tasa de dosis (HDR)	<ul style="list-style-type: none"> - Implante temporal - Isótopo introducido es el Ir-192 a través de agujas o catéteres implantados - Dosis de radiación administrada en minutos. - Efectos secundarios agudos se resuelven en semanas - Generalmente no hay problemas de protección radiológica para el paciente. No hay problemas para los cuidadores.

Tabla 10: Diferencias braquiterapia LDR y HDR (147).

Técnica de braquiterapia de próstata:

- Braquiterapia LDR: La técnica transperineal con control ecográfico endorrectal (TRUS) desarrollada por el Instituto de Próstata de Seattle sigue siendo la forma más común de braquiterapia LDR (imagen) (148).

La tecnología moderna permite la proyección biplanar de las imágenes generadas por la Ecografía Transrectal lo cual permite una visualización más precisa de los órganos de riesgo y de la propia glándula prostática. Los algoritmos sofisticados de cálculo dosimétrico posibilitados por las soluciones informáticas disponibles en el mercado permiten generar planes individualizados de tratamiento que optimizan el índice terapéutico. El cálculo dosimétrico puede llevarse a cabo en “tiempo real” o bien en dos tiempos. De esta manera, el procedimiento se puede completar en un día en forma de acto único.

El procedimiento se inicia mediante la inserción de agujas a través de las cuales se depositan las semillas en el interior de la glándula prostática. Hoy en día el uso de semillas trenzadas (unidas entre sí con material de sutura disoluble) mejoran la dosimetría y disminuyen el riesgo de migración en comparación con las semillas aisladas que se usaron en las primeras décadas de uso de esta técnica (149, 150). La dosis recomendada oscila entre los 145 Gy (cuando se usan semillas de I125,) los 120 Gy (semillas de Pd103) o 115 Gy para Cs131. Cuando se lleva a cabo un tratamiento combinado de RTE y braquiterapia, el esquema más común consiste en una primera fase en la que se administran 45-50 Gy con radioterapia externa seguida de un implante de semillas de I125 (110 Gy) o de Pd103 (100Gy).

La evaluación de la calidad del implante se realiza de forma diferida realizando un TC en los días 0, 1 ó 30 tras el implante para determinar la posición real de las semillas dentro de la próstata y calcular la distribución de la dosis (Figura 13).

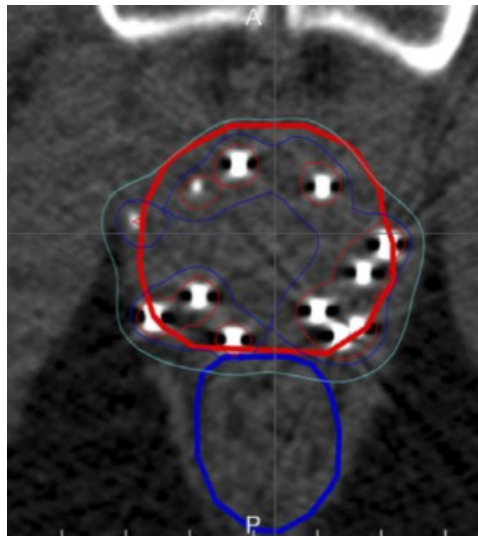


Figura 15: Dosimetría clínica de una sesión de braquiterapia. La próstata está delineada en rojo y el recto en azul. La curva de isodosis de 145 Gy (azul claro) debe cubrir la próstata con márgenes adecuados. La región de dosis alta (roja), que representa 290 Gy o 200% de la dosis prescrita, se concentra alrededor de las semillas y en la periferia de la glándula (151).



Figura 16: Técnica de colocación transperineal agujas para la colocación de semillas con robot gracias al cual no es necesario la colocación de semillas de forma manual. Elaboración propia de la autora.

- Braquiterapia HDR: En la braquiterapia de alta tasa de dosis también se insertan agujas en el interior de la próstata mediante control ecográfico trans-rectal (Figura 17). Posteriormente se lleva a cabo una TC o RM con las agujas colocadas (Figura 18). Las imágenes son reconstruidas digitalmente generándose un plan de tratamiento que permite administrar una dosis alta de radiación a la próstata, minimizando la dosis en los órganos en riesgo, como la uretra y el recto. Al igual que en el caso de la braquiterapia LDR, las técnicas modernas de planificación en tiempo real basadas en ultrasonografía acortan el proceso (Figura 19), eliminando la necesidad de imágenes de TC o RM. Un programa de optimización computarizado se utiliza para determinar las posiciones de origen y el período de tiempo en que permanece la fuente en cada posición para proporcionar la distribución de dosis óptima, teniendo en cuenta las posiciones de las agujas dentro de la próstata. Estudios recientes sugieren que la braquiterapia HDR mejora la distribución de dosis, minimizando la dosis administrada a órganos sanos (como la vejiga y el recto), cuando se comparan con técnicas sofisticadas como la IMRT o tomoterapia (152, 153).

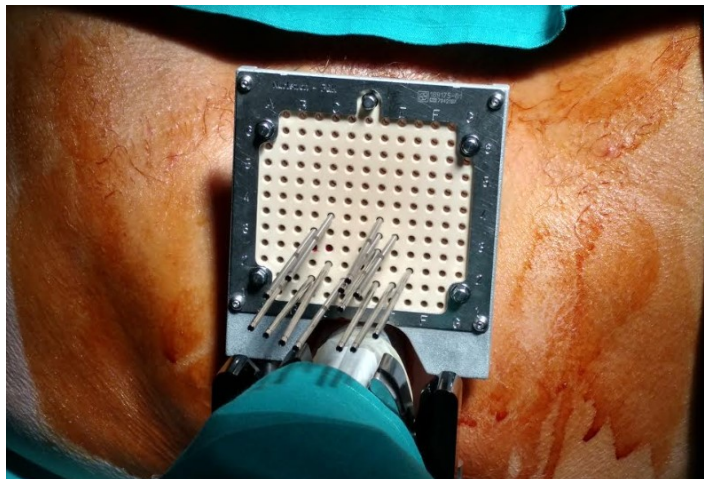


Figura 17: Agujas insertadas en próstata para braquiterapia HDR. Elaboración propia de la autora.

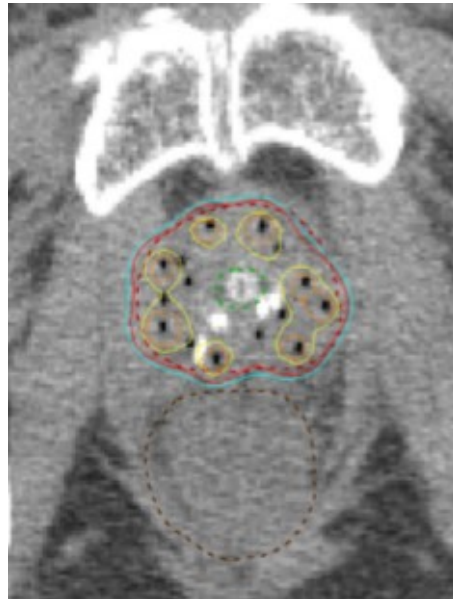


Figura 18: TC con Dosimetría HDR de próstata con catéteres implantados y líneas de isodosis superpuestas que representan 90% (azul claro), 100% (rojo), 150% (amarillo) y 200% (naranja) de la dosis prescrita. La próstata (línea discontinua roja), la uretra (línea discontinua verde) y el recto (línea discontinua marrón) están delineados (151).

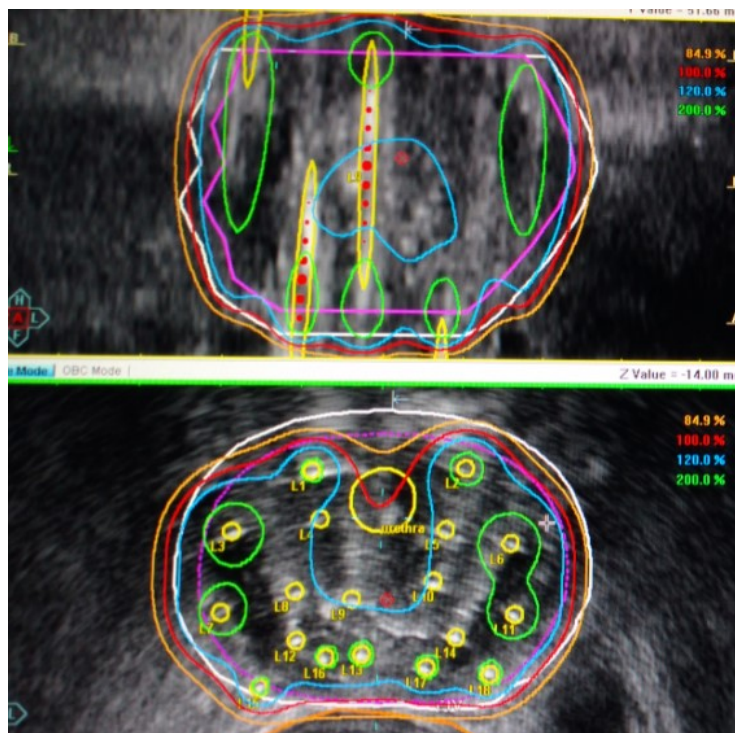


Figura 19: Ecografía con dosimetría HDR con catéteres implantados y líneas de isodosis superpuestas que representan 85% (línea naranja), 100% (línea roja), 120% (línea celeste), 200% (línea verde). *Elaboración propia de la autora.*

Cuando la braquiterapia HDR se usa como monoterapia, el tratamiento puede completarse en una o dos fracciones. Las dosis de entre 38-54 Gy se administran en dos a cuatro fracciones de 6-9.5 Gy en uno o dos implantes. Cuando la braquiterapia HDR se combina con RTE, una dosis de RTE de 36-50 Gy se sigue de una a cuatro fracciones de 5.5-15 Gy en uno o dos implantes.

1.4.Indicaciones de la radioterapia para el cáncer de próstata:

La radioterapia (tanto radioterapia externa como braquiterapia) es una pieza esencial en el manejo curativo de los tumores prostáticos localizados sea cual sea su grupo de riesgo (tabla 11).

	BAJO	INTERMEDIO	ALTO
NCCN	- RTE (altamente conformada + IGRT) - BQT	- RTE (altamente conformada + IGRT) +/- HT corta +/- BT - BQT	- RTE (altamente conformada + IGRT) + HT larga. - RTE + BQT +/- HT larga
EAU	- RTE (IMRT) - BQT-LDR	- RTE (IMRT) + HT corta. Si no HT, escalar dosis. - RTE +/- BQ - BQT-LDR	- RTE (IMRT) + HT larga - RTE + BQT (LDR o HDR) + HT larga.
AUA	- RT	- RT + HT - RT sin HT (recomendación débil en favorable)	- RTE (alta dosis) + HT

Tabla 11: Resumen indicaciones de Radioterapia externa y braquiterapia según las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Association of Urology (EAU) y y American Urological Association (AUA) (154), (155) en cáncer de próstata de bajo riesgo, intermedio y alto (156).

RTE: Radioterapia externa. BT: braquiterapia, BT-LDR: braquiterapia de baja tasa de dosis, BQ-HDR: Braquiterapia de alta tasa de dosis, HT: hormonoterapia. *Elaboración propia de la autora.*

- Cáncer de próstata de bajo riesgo:

El tratamiento del cáncer de próstata localizado sin factores de riesgo de mal pronóstico se caracterizan por una gran eficacia (control de cifras de PSA > 90%) sea cual sea el tratamiento local (PR, RTE o BQ) con cifras de mortalidad específica por cáncer de próstata del 1% tras una mediana de seguimiento de 10 años (157). Por tanto, cualquier tratamiento local es considerado como estándar en el tratamiento del cáncer de próstata localizado de bajo riesgo. El ensayo Protect (157) primer y único ensayo fase III, randomizado, que compara directamente PR, RTE y vigilancia activa en pacientes de riesgo bajo y seleccionados de riesgo intermedio. No hubo diferencias clínicamente significativas en términos de eficacia entre PR y RTE, ni en eficacia ni en calidad de vida. Si bien, como cabría esperar, los pacientes sometidos a vigilancia activa con tratamiento diferido en caso que sea necesario, tienen mayor riesgo de progresión comparados con los pacientes sometidos a PR o RTE de forma precoz. Sin embargo, esas diferencias no se tradujeron en ventajas en términos de supervivencia global que fue idéntica en los tres brazos. Por tanto y así lo recogen la mayoría de las guías (Tabla 10) las tres estrategias son absolutamente aplicables a la mayoría de los pacientes con cáncer de próstata localizado de bajo riesgo con expectativa de vida mayor de 10 años. Se favorece claramente la conducta expectante (watchful waiting) en pacientes con esperanza de vida por edad y/o comorbilidad menor de 10 años (158), (159).

Si bien no hay estudios comparativos entre BQ y las dos anteriores (PR o RTE) todas las evidencias apuntan a que la braquiterapia LDR en monoterapia es tan efectiva como la RTE o la PR en el tratamiento del cáncer de próstata de bajo riesgo. The Prostate Cancer Results Study Group (PCRS) llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura sobre la eficacia de la braquiterapia (160). El PCRS evaluó a más de 50 000 pacientes con enfermedad de bajo riesgo, intermedio o alto tratados con RTE, PR, protones, TDA, ultrasonidos focales de alta intensidad (Hi-Fu) o crioterapia, concluyendo que la braquiterapia en monoterapia ofrece tasas de supervivencia libre de progresión bioquímica similares a RTE y PR. Potters et al comunican cifras de control bioquímico del 89% tras 12 años de seguimiento para ambas modalidades terapéuticas (161). Como consecuencia de todo ello la guía de la práctica clínica de la EAU-ESTRO-SIOG, considera que la braquiterapia LDR en monoterapia es una opción para la práctica

totalidad de los pacientes con tumores localizados de bajo riesgo, a excepción de aquellos con mas del 50% de cilindros positivos en el espécimen de la biopsia (154).

Estudios mas recientes con seguimiento algo mas cortos adjudican un papel de la monoterapia con HDR en el manejo de la enfermedad localizada de bajo riesgo y de riesgo intermedio. Las cifras de control bioquímico publicadas tras ocho años de seguimiento alcanzan el 97% (162). Por ello aun no se considera un abordaje estándar del tratamiento del cáncer de próstata localizado de bajo riesgo.

	Radioterapia externa	Braquiterapia	Prostatectomía radical	Vigilancia activa
NCCN	<ul style="list-style-type: none"> - Fraccionamiento convencional + IGRT - Hipofraccionamiento - SBRT 	<ul style="list-style-type: none"> - LDR monoterapia - HDR monoterapia 	PR +/- linfadenectomía si probabilidad de afectación ganglionar $\geq 2\%$	<ul style="list-style-type: none"> - PSA c/6m - TR c/12m - Repetir biopsia no antes de 6 meses o \uparrow PSA. - Progresión: G4+3 al repetir biopsia, TC importante en la biopsia.
EAU	IMRT sin HT	LDR monoterapia: <ul style="list-style-type: none"> - IPSS ≤ 12 y - $\leq 50\%$ de biopsias + 	<ul style="list-style-type: none"> - Jóvenes + T1a y que aceptan las complicaciones del tratamiento. - Estándar en T2a 	<ul style="list-style-type: none"> - cT1c-cT2a - PSA $< 10\text{ng/ml}$ - Gleason ≤ 6 - % tumoral en cada biopsia $< 50\%$ - Pacientes que no aceptan tratamiento por las complicaciones
AUA	IMRT, SBRT	LDR monoterapia HDR monoterapia	Si, indicado	Si, indicado.

guías de la NCCN, EAU y AUA.

Siglas: IGRT: radioterapia guiada por imagen, SBRT: radioterapia estereotáxica corporal, IMRT: Radioterapia de intensidad modulada, LDR: baja tasa de dosis, HDR: alta tasa de dosis, PR: prostatectomía radical, TR: tacto rectal. *Elaboración propia de la autora.* (11, 154, 163).

- Cáncer de próstata de riesgo intermedio:

Como se vio con anterioridad el grupo de pacientes de riesgo intermedio dista de ser homogéneo en términos pronósticos. Las cifras de control de PSA con cualquier tratamiento local superan el 70% y la mortalidad específica por cáncer de próstata < 10%.

Esencialmente los mismos abordajes terapéuticos (PR, RTE, BQ, VA) del grupo de bajo riesgo son aplicables a este subgrupo de pacientes si bien hay que hacer algunas consideraciones específicas en relación tanto a la braquiterapia como a la vigilancia activa. En el ensayo Protect se incluyeron pacientes seleccionados de riesgo intermedio. Por ello tanto la PR como la RTE como la vigilancia activa son opciones igualmente válidas, si bien en el caso de la vigilancia activa se limita a pacientes seleccionados siendo ya una opción en algunas guías como la AUA en algunos pacientes de riesgo intermedio favorable. (Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA et al: 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. N Engl J Med 2016; 375:1415.). En el caso específico de pacientes sometidos a RTE se ha de considerar la adición de un curso corto de deprivación androgénica (4-6 meses) en aquellos pacientes sin comorbilidad y especialmente en aquellos con riesgo intermedio desfavorable (Damico, RTOG, 4 Vs 28)

La monoterapia con braquiterapia LDR también es una opción para pacientes seleccionados con tumores localizados de riesgo intermedio (aquellos con un solo factor de riesgo, enfermedad confinada a pocos cilindros en la biopsia prostática y PSA < 15 ng/ml) ofreciendo tasas de supervivencia libre de progresión bioquímica del 78% tras 12 años de seguimiento (161). Siendo reflejado en la guía de la práctica clínica de la EAU-ESTRO-SIOG, que establece que la monoterapia con braquiterapia de LDR es una opción terapéutica perfectamente válida para pacientes seleccionados con enfermedad localizada de riesgo intermedio (G7 (3+4) con < 33% de los cilindros positivos en la biopsia (154). La braquiterapia (tanto LDR como HDR) también ha sido usada en combinación con RTE en pacientes con cáncer de próstata con dos o más factores de riesgo intermedio en un intento de reproducir los resultados de la escalada de dosis con radioterapia externa que ha demostrado un incremento en la tasa de supervivencia libre de progresión bioquímica.

Las tasas de control bioquímico tras diez años de seguimiento de esta estrategia oscilan entre el 80 y el 87% (164), (165), (166).




	Radioterapia externa	Braquiterapia	Prostatectomía radical	Vigilancia activa
NCCN	- IMRT + IGRT +/- HT 4-6 meses; neo/conco/adyuvante - Hipofraccionamiento moderado alternativa	- BT Boost + IMRT - BT exclusiva en casos favorables	- PR +/- linfadenectomía si probabilidad de afectación ganglionar $\geq 2\%$ - Si F. adversos (márgenes+, invasión vvss, extensión extracapsular o PSA detectable): RT u observación - Si N+: HT +/- RT pélvica u observación	
EAU	IMRT + HT (4-6 meses)	- IMRT + BT boost - BT exclusiva en caso favorables	- Estándar en pacientes que aceptan las complicaciones de tratamiento - Linfadenectomía extendida si riesgo de afectación linfática $>5\%$	Pacientes seleccionados
AUA	IMRT con IGRT +/-HT 6 meses		Con la PR hay disminución del riesgo de recurrencia, de muerte por cáncer y mejora la supervivencia comparada con la conducta expectante.	

Tabla 13: Opciones de tratamiento del cáncer de próstata de riesgo intermedio definidos por las guías de la NCCN, EAU y AUA.

Siglas: IGRT: radioterapia guiada por imagen, SBRT: radioterapia estereotáxica corporal, IMRT: Radioterapia de intensidad modulada, PR: prostatectomía radical. (11, 154, 163). *Elaboración propia de la autora.*

- Cáncer de próstata de alto riesgo:

No existen ensayos clínicos aleatorizados que comparen la radioterapia con cirugía en pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo.

Según las guías de la Asociación europea de urología, la Sociedad Europea de Radioncología y la Sociedad Internacional de Oncología geriátrica, (154), los pacientes con cáncer de próstata de alto riesgo tienen un alto riesgo de recaída fuera del volumen irradiado, lo que hace que sea obligatorio utilizar un enfoque de modalidad combinada, que consiste en RTE con IMRT con escalada de dosis, asociado a TDA a largo plazo. La duración de la TDA debe tener en cuenta el performance status, las comorbilidades y el número de factores pronósticos deficientes. Es importante reconocer que la RTE junto con la TDA a corto plazo no mejoró la SG en el CP localizado de alto riesgo, en los ensayos Boston y RTOG 94-13 y 86-10, (167, 168), (169) siendo la TDA a largo plazo actualmente recomendado para estos pacientes, aunque aun no sabemos cuanto es el tiempo necesario de la misma.

La combinación de braquiterapia HDR o LDR con RTE +/- TDA es considerada por algunos autores como superior a la monoterapia LDR, RTE o PR (160), sin embargo, no hay ensayos controlados aleatorizados que comparen ambos tratamientos para la enfermedad de alto riesgo.






	Radioterapia externa	Braquiterapia	Prostatectomía radical	Vigilancia activa
NCCN	- RTE con IGRT + HT (2-3 años neo/conco/adyuvante) - Hipofraccionamiento Moderado alternativa	En combinación con RTE + HT 2-3 años	PR +/- linfoadenectomía pélvica si probabilidad de afectación ganglionar $\geq 2\%$ - Si F. adversos (márgenes+, invasión vvss, extensión extracapsular o PSA detectable): RT/observación - Si N+: HT +/- RT pélvica u observación	
EAU	IMRT + HT curso largo (2-3 años)	IMRT + BT	Opción en casos seleccionados (T3a, GS ≥ 8 o PSA >20) o como "tratamiento multimodal" en cT3b-4 o N+.	
AUA	IMRT + IGRT + HT neo/conco/adyuvante			

Tabla 14: Opciones de tratamiento del cáncer de próstata de alto riesgo definidos por las guías de la NCCN, EAU y AUA.

Siglas: IGRT: radioterapia guiada por imagen, SBRT: radioterapia estereotáxica corporal, IMRT: Radioterapia de intensidad modulada, PR: prostatectomía radical (11, 154, 163). *Elaboración propia de la autora.*

- Cáncer de próstata localmente avanzado: T3-4 N0 M0.

En la enfermedad localmente avanzada, los ensayos clínicos aleatorizados han establecido claramente que el uso adicional de TDA a largo plazo combinado con RT produce una mejor supervivencia global. Si bien la RT es efectiva en este grupo de

pacientes, la RT junto con la TDA combinada es claramente superior a la TDA sola (170), (171).

1.4.1. Controversia o discusión respecto a indicaciones frente a la cirugía

Durante décadas, las opciones de manejo para pacientes con cáncer de próstata clínicamente localizado han sido: cirugía, radioterapia externa con o sin deprivación androgénica, braquiterapia y observación. Mientras otros tratamientos como la ultrasonografía de frecuencia de alta intensidad y la crioterapia están ganando prominencia, el volumen de evidencia para los resultados a mediano y largo plazo sigue siendo insuficiente para guiar la toma de decisiones de tratamiento. En consecuencia, estos tratamientos no son habitualmente recomendados en las guías de práctica clínica.

Muchos hombres, particularmente aquellos con esperanza de vida menor a diez años y/o tienen cáncer de próstata de bajo riesgo, no se benefician de la intervención activa en términos de supervivencia (172). Para los hombres con esperanza de vida > 10 años, con cáncer de próstata de riesgo intermedio o alto, se recomienda el tratamiento ya sea con cirugía o con radioterapia (154).

Hasta día de hoy, no existía evidencia científica significativa, la cirugía y la radioterapia [generalmente en combinación con terapia de deprivación androgénica (TDA)] se establecían como una eficacia oncológica similar. Por lo tanto, el tratamiento de asesoramiento y la toma de decisiones han sido complejas y predominantemente centrado en los riesgos de la incontinencia urinaria, la disfunción eréctil y otros efectos secundarios radiación específicos, así como, cada vez más, según los efectos secundarios de TDA como han ido apareciendo en la última década. La importancia de la gestión del cáncer de próstata localizado se destaca por su selección por el Instituto de Medicina como una de las 25 principales prioridades para la investigación de eficacia comparativa (173). En los últimos años, ha surgido un cuerpo significativo de literatura que evalúa la supervivencia y las complicaciones después del tratamiento del cáncer de próstata localizado.

Las revisiones sistemáticas y los estudios con grandes cohortes prospectivas han mostrado efectos particulares en la función urinaria, intestinal y sexual y poco efecto en

la calidad de vida general después de tratamientos radicales, pero las comparaciones entre tratamientos contemporáneos han sido obstaculizadas por diferencias en la definición de las variables de resultado, el uso limitado de medidas de resultado validadas y seguimiento corto (174), (175), (176), (177), (178).

El único ensayo fase III randomizado publicado hasta la fecha, compara la eficacia y la seguridad de la radioterapia y la cirugía en el tratamiento de cáncer de próstata localizado. The National Institute for Health Research–supported Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT) (179).

En dicho ensayo apoyado por el Instituto Nacional para la Investigación de la Salud, se reclutaron 2664 hombres diagnosticados de cáncer de próstata localizado, tras cribado con PSA entre 1999 y 2009 en el Reino Unido. De ellos 1643 aceptaron ser asignados aleatoriamente a tratamiento con: vigilancia activa, prostatectomía radical o radioterapia externa. Se analizaron entre otras medidas, la efectividad de cada intervención en términos de mortalidad específica por cáncer de próstata y la mortalidad por cualquier causa junto a la incidencia de metástasis y progresión de la enfermedad con un seguimiento mediano de 10 años.

545 hombres fueron asignados al azar a la vigilancia activa, 553 a la prostatectomía radical, y 545 a la radioterapia. La mediana de edad de los participantes fue de 62 años (rango, 50 a 69), el nivel medio de PSA fue de 4,6 ng/ml (rango, 3,0 a 19,9), el 77% tenía tumores con una puntuación de Gleason de 6. El 76% tenían enfermedad en estadio T1c como cabría esperar en una población de pacientes con cánceres diagnosticados previo cribado con PSA. Se trata pues de una población que podríamos considerar contemporánea. No hubo diferencias significativas en la distribución de estos factores pronósticos entre los pacientes asignados a las distintas ramas de tratamiento.

El propósito de la vigilancia activa fue minimizar el riesgo de sobre-tratamiento evitando la intervención radical inmediata y controlando la progresión de la enfermedad con regularidad, de manera que se pudiera dar un tratamiento radical con intención curativa según fuera necesario. El paso de vigilancia a tratamiento se basó en la cinética de PSA a diferencia de la "vigilancia activa" realizada tanto en el estudio Escandinavo

(SPCG-4) y en el americano (PIVOT), que no tenía un protocolo previsto para la intervención curativa radical tras la progresión de la enfermedad (180), (181)

El protocolo de radioterapia incluyó la deprivación de andrógenos neoadyuvante (3 a 6 meses) y concomitante con radioterapia externa administrada a una dosis total de 74 Gy en 37 fracciones. Los pacientes fueron reevaluados si su PSA alcanzaba un valor de 2,0 ng/ml por encima del nadir o si había sospecha clínica de progresión. Las opciones de manejo incluyeron monitorización, pruebas adicionales, terapia de rescate o tratamientos paliativos.

En los hombres asignados a la cirugía, los niveles de PSA postoperatorio se midieron cada 3 meses durante el primer año, cada 6 meses durante 2 años, y anualmente a partir de entonces. Se valoró la posibilidad de radioterapia adyuvante o de rescate en pacientes con márgenes positivos, enfermedad extracapsular, o un nivel de PSA postoperatorio de 0,2 ng/ml o superior. En todos los grupos, la deprivación androgénica se ofreció cuando los niveles de PSA alcanzó 20 ng/ml o menos. Se recomendó una prueba de imagen ósea si el nivel de PSA alcanzaba 10 ng/ml.

El objetivo primario del estudio fue la mortalidad por cáncer de próstata, definida como fallecimientos debido al cáncer de próstata o su tratamiento. Los objetivos secundarios incluyeron la mortalidad global, así como las tasas de metástasis, de progresión clínica, el fracaso al tratamiento primario y las complicaciones del tratamiento. La enfermedad metastásica se definió como metástasis óseas, viscerales o ganglionares en pruebas de imagen o niveles de PSA por encima de 100 ng/ml. Se consideró que los pacientes tenían progresión clínica si presentaban alguna de las siguientes características: evidencia de metástasis, diagnóstico clínico de enfermedad T3 o T4 , necesidad de deprivación androgénica de larga duración, obstrucción ureteral, fístula rectal o necesidad catéter urinario debido a progresión local. El fracaso tras cirugía se definió como un nivel de PSA de 0,2 ng por mililitro a los 3 meses de la cirugía (182)

De los 1643 hombres que se sometieron a la aleatorización, 14 (1%) se perdieron en el seguimiento pero los datos sobre las muertes fueron capturados para todos los participantes.

La supervivencia específica por cáncer (figura 20) fue de al menos 98,8% en todos los grupos, y no hubo diferencias significativas entre ellos ($P = 0,48$ log-rank). No hubo evidencia de que entre las diferencias entre grupos en la mortalidad por cáncer de próstata variara según la edad, el nivel de PSA, la puntuación de Gleason o la etapa clínica. Las muertes por cualquier causa también se distribuyeron uniformemente entre los grupos de tratamiento ($P = 0,87$). Estos datos confirman dos hechos relativos al cáncer de próstata localizado sin factores de alto riesgo, primero, no todos los pacientes precisan tratamiento activo tras el diagnóstico, y segundo, la radioterapia externa y la prostatectomía son igualmente efectivas y se asocian al mismo riesgo de muerte por cáncer o por cualquier causa.

Como era de esperar hubo más pacientes cuya enfermedad progresó en el grupo de vigilancia activa que en los grupos de cirugía y radioterapia (112 hombres en el grupo de vigilancia activa, 46 en el grupo de cirugía y 46 en el grupo de radioterapia, $P < 0,001$). No obstante ni la frecuencia ni la modalidad de progresión fueron distintas cuando se compararon las dos modalidades de tratamiento activo. Hubo 13 progresiones metastásicas en el grupo de cirugía, y 16 en el grupo de radioterapia, ($P = 0,004$). Las progresiones locales fueron 24 en el grupo de cirugía y 21 en el grupo de radioterapia. Tampoco hubo diferencias entre los dos en el número de paciente que iniciaron deprivación androgénica (26 en el grupo de cirugía y 30 en el grupo de radioterapia).

En base a estos resultados, se estimó que 27 hombres tendrían que ser tratados con prostatectomía y 33 con radioterapia en lugar de recibir vigilancia activa para evitar que 1 paciente presente enfermedad metastásica. Un total de 9 hombres necesitarían ser tratados con prostatectomía o radioterapia para evitar que 1 de ellos sufra una progresión clínica.

Los resultados muestran que la muerte por cáncer de próstata en estos hombres es muy baja (un 1% tras una mediana de seguimiento de 10 años), independientemente del tratamiento asignado. La mortalidad por todas las causas fue también baja: aproximadamente del 10%. Estas diferencias demuestran cierta efectividad de la terapia radical inmediata sobre la vigilancia activa, pero no se ha traducido en diferencias significativas en la mortalidad global o por enfermedad (180, 183). El fracaso del tratamiento se produjo en 18 hombres en el grupo de cirugía y en 55 hombres en el grupo de radioterapia. Las intervenciones radicales fueron recibidas por 291 hombres en el grupo de vigilancia activa, con 56 (19%) recibiendo tratamiento dentro de los 9 meses después de la asignación al azar.

Las guías sugieren que los hombres con enfermedad de bajo volumen y bajo riesgo deben ser seguidos sin intervención inmediata (184). La vigilancia activa en esas cohortes durante un período de 15 años ha producido una mortalidad específica de la enfermedad de 0,1 a 1,5%, dependiendo de la definición de bajo riesgo o de muy bajo riesgo (185, 186).

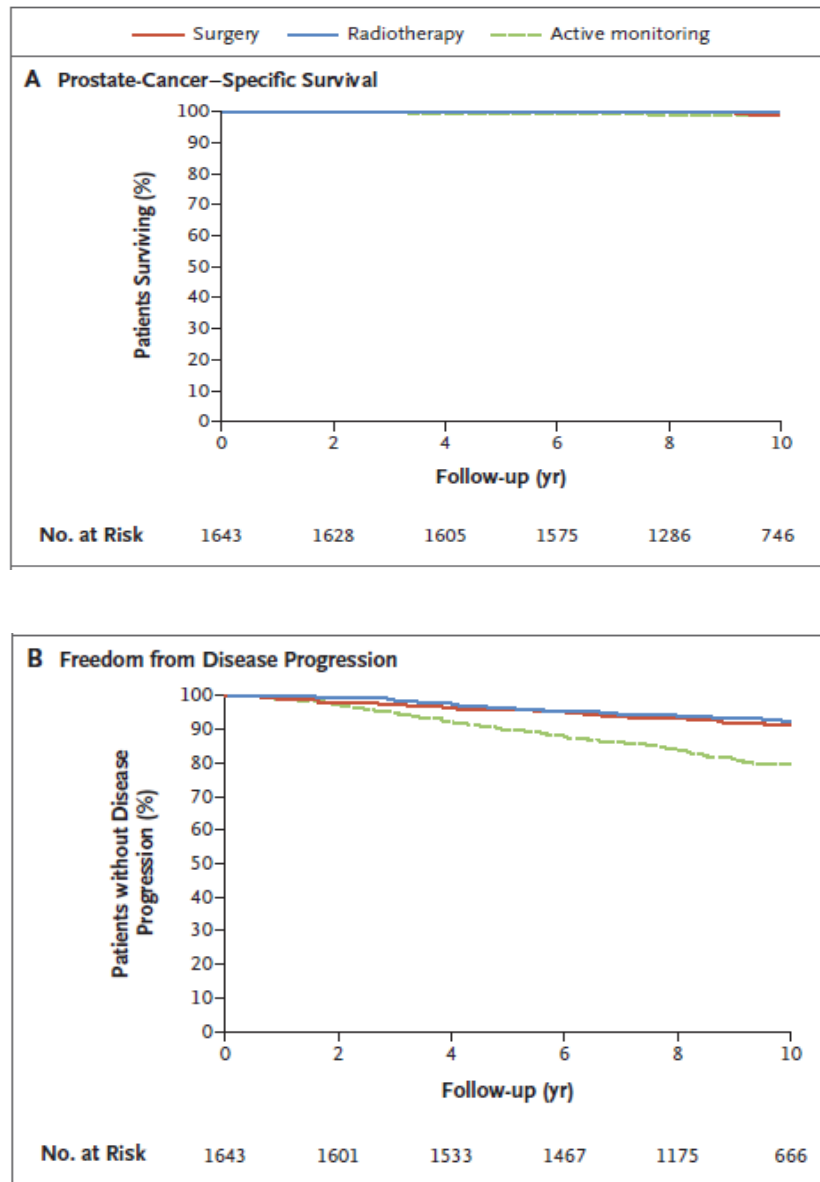


Figura 20: Estimaciones de Kaplan-Meier de supervivencia específica por cáncer de próstata y libre de progresión, según el grupo de tratamiento. El panel A muestra la tasa de supervivencia específica del cáncer de próstata. Las muertes específicas de cáncer de próstata fueron aquellas que fueron definitivamente o probablemente debido al cáncer de próstata o su tratamiento, según lo determinado por un comité independiente de

evaluación de la causa de la muerte cuyos miembros no eran conscientes de las asignaciones de tratamiento. El panel B muestra la tasa de enfermedad libre de progresión. La progresión clínica del cáncer de próstata incluía metástasis y muerte por cáncer de próstata o su tratamiento (187).

Variable	Vigilancia (N=545)	activa Cirugía (N=553)	Radioterapia (N=545)	p
Nº fallecidos durante seguimiento	8	5	4	
Supervivencia específica por cáncer (%) 10 años (IC 95%)	98.8 (97.4-99.5)	99 (97.3-99.6)	99,6 (98.4-99.9)	
Nº muertes por CP	8	5	4	
Muertes por cáncer de próstata por 1000 personas año	1.5 (0.7-3)	0.9 (0.4-2.2)	0.7 (0.3-2)	0.48
Nº hombres con progresión clínica	112	46	46	
Progresión clínica por 1000 personas año (IC 95%)	22.9 (19-27.5)	8.9 (6.7-11.9)	9 (6.7-12)	<0.001
Nº hombres con enfermedad metastásica	33	13	16	
Metástasis a distancia por 1000 personas año (IC 95%)	6.3 (4.5-8.8)	2.4 (1.4-4.2)	3 (1.9-4.9)	0.004
Nº de muertes por cualquier causa	59	55	55	
Muerte por todas las causas por 1000 personas año (95% IC)	10.9 (8.5-14.1)	10.1 (7.8-13.2)	10.3 (7.9-13.4)	0.87

Tabla 15: Mortalidad por Cáncer de Próstata, Incidencia de Progresión Clínica y Enfermedad Metastásica, y Mortalidad por todas las causas del ensayo Protect (187).

Concluyendo, el ensayo ProtecT ha demostrado que los tres grupos de tratamiento tuvieron tasas de supervivencia similares, muy altas después del tratamiento, pero se observaron mayores tasas de metástasis y progresión de la enfermedad en el grupo de vigilancia activa que en los dos grupos de tratamiento radical. En este contexto, entender los efectos de los tratamientos y cómo los tratamientos afectan en la calidad de vida de los hombres se convierte en crucial para la toma de decisiones.

1.5. Complicaciones/Toxicidad de la radioterapia en el cáncer de próstata

1.5.1. Toxicidad Radioterapia Externa:

La RTE con técnicas contemporáneas es un tratamiento bien tolerado. Para cuantificar la toxicidad, la Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) ha desarrollado escalas de morbilidad aguda (aquella que aparece durante el tratamiento radioterápico o 6 meses tras la finalización del mismo) y tardía (aquella que aparece después de 6 meses de la finalización de la RT) (188). La morbilidad basada en las escalas generadas por el paciente generalmente es más precisa que la generadas por los profesionales (189) Ver Anexo 1.

- Toxicidad gastrointestinal: la toxicidad gastrointestinal aguda durante la RT puede manifestarse como proctitis o enteritis mediante síntomas rectales como diarrea, tenesmo y sangrado durante y poco después de la radioterapia. Su frecuencia oscila entre el 5 al 30% dependiendo de la definición utilizada, la dosis de radiación y el volumen de tratamiento, como además se confirma en el ensayo ProtecT (179). Los síntomas incluyen dolor abdominal tipo cólico, tenesmo rectal, urgencia y aumento en el número de deposiciones. Por lo general, se pueden controlar con medicación antidiarreica o preparaciones antiinflamatorias tópicas. Una vez que se finaliza el tratamiento con RTE, los síntomas agudos generalmente desaparecen entre tres y ocho semanas.

Los efectos secundarios gastrointestinales pueden persistir en un número pequeño de pacientes dando lugar a diarrea persistente, tenesmo, urgencia rectal o hematoquecia (190), (191). Las estenosis rectales o anales, la incontinencia fecal, las úlceras y la perforación son raras. Cuando se usan las técnicas modernas de RT (IMRT, IGRT...) y la dosis al recto es limitada, la tasa de efectos

gastrointestinales clínicamente significativos tras RT a altas dosis es similar a la observada en hombres que recibían dosis más bajas de RT (31), (192), (193).

- Toxicidad genitourinaria: los síntomas agudos son generalmente autolimitados, Predominan los síntomas irritativos que incluyen aumento en la frecuencia miccional, disuria y/o urgencia debido a cistitis, uretritis o ambos, (31), (192), (193), (194), a veces aparece incontinencia acompañada de urgencia miccional en el contexto de una vejiga hiperactiva. El riesgo de incontinencia urinaria tras RTE, se puede considerar en general muy bajo con tasas del 0-10% dependiendo de la definición usada (195). La incontinencia urinaria tras RT sera objeto de discusión más adelante en este documento (Apartado 2.5).

Los síntomas agudos generalmente se resuelven en menos de cuatro semanas tras la finalización de la radioterapia. Los efectos secundarios genitourinarios tardíos son relativamente poco comunes en pacientes tratados con técnicas contemporáneas. En pacientes que presentan síntomas obstructivos o irritativos graves antes del tratamiento, la RTE puede incluso mejorar el estado funcional, presumiblemente al disminuir el tamaño de la próstata (196). Otras toxicidades genitourinarias tardías poco frecuentes incluyen estenosis uretrales, cistitis intersticial, hematuria y desarrollo de vejiga rádica (197).

- Disfunción sexual: La disfunción sexual es un término general que incluye pérdida de la libido, disfunción eréctil, pérdida de la función eyaculatoria, infertilidad y problemas psicosexuales. El riesgo de pérdida de la función sexual tiene una influencia importante en las decisiones que toman los hombres y sus parejas sobre el tratamiento del cáncer de próstata, la incidencia de la misma tras RTE ha sido ampliamente estudiada. Los factores que predicen el riesgo de su desarrollo son la administración de TDA, el nivel previo de PSA (<4 ng/ml versus ≥ 4 ng/ml) y la calidad de vida relacionada con la salud sexual previa al tratamiento (198). Los aspectos técnicos de la administración de RT pueden influir en la disfunción eréctil inducida por RT (199, 200).
- La literatura sugiere que el riesgo de impotencia se podría reducir significativamente si se evita la irradiación de las estructuras vasculares que

intervienen en la erección (201). Las formas más sofisticadas de administración de RTE, como IMRT, pueden limitar la dosis al bulbo peneano en comparación con RTE-3D (202).

Los inhibidores de la fosfodiesterasa (sildenafil, vardenafil, tadalafilo) son más efectivos que el placebo en el tratamiento de la disfunción eréctil inducida por RTE (203-205).

El uso diario de inhibidores de la fosfodiesterasa para la rehabilitación del pene durante y después de la RTE se ha estudiado en dos ensayos aleatorizados relativamente grandes, pero el valor de este enfoque comparado con el uso esporádico antes de las relaciones sexuales con penetración sigue siendo incierto.

- Los hombres que toman anticoagulación parecen tener mayor riesgo de hemorragia por cistitis o proctitis rádica. En una serie retrospectiva de una sola instituci3n que incluía 568 hombres tratados con RTE (RTE-3D o IMRT), el riesgo de sangrado cr3nico grado 3 o mayor fue mayor en los hombres en tratamiento con warfarina o clopidrogel en comparaci3n con los que no estaban anticoagulados (15.5 versus 3.6%) (206). El sangrado gastrointestinal fue más común que el sangrado del tracto urinario, generalmente suele ser autolimitado y rara vez requiere transfusi3n.
- Astenia: la fatiga es común después de la RT. Estudios prospectivos han demostrado que la fatiga está presente antes del tratamiento en hombres con cáncer de pr3stata y que su incidencia y gravedad aumentan durante el tratamiento (207), (208).

Dos ensayos aleatorizados encontraron que el ejercicio aer3bico y de resistencia mejor3 la fatiga a corto plazo, y el ejercicio de resistencia puede ofrecer beneficios de acondicionamiento adicionales (209, 210). (Consulte "Fatiga relacionada con el cáncer: prevalencia, detecci3n y evaluaci3n clínica", secci3n "Radioterapia").

- Fracturas por insuficiencia 3sea: las fracturas por insuficiencia son un subtipo de fractura por estrés que puede deberse al estrés fisiol3gico del hueso debilitado.

Estos ocurren de manera poco común después de RTE para cáncer de próstata. Se cree que estas fracturas se deben a una lesión por la radiación a la microcirculación del hueso.

En una serie retrospectiva de 134 pacientes tratados por cáncer de próstata, se diagnosticaron fracturas clínicamente sintomáticas por insuficiencia en ocho pacientes (6%) (211). Todos habían sido tratados con RTE-3D la pelvis entera o IMRT para enfermedad localmente avanzada o ganglios linfáticos regionales positivos. Siete de los ocho también habían sido tratados con TDA, lo que puede haber contribuido al riesgo de fracturas por insuficiencia. Los pacientes presentaron dolor lumbar o pélvico y fueron diagnosticados a una mediana de 20 meses después de la RT. En los estudios de imágenes, todos tenían fracturas en el sacro y la afectación del hueso púbico estaba presente también en dos casos. Todos los pacientes fueron manejados con reposo y analgésicos. Ninguno de los pacientes tenía evidencia bioquímica o por imagen de enfermedad metastásica cuando presentaban fracturas por insuficiencia o durante el seguimiento posterior (mediana de 40 meses).

- Tumores radioinducidos: aunque la RT parece estar asociada con un pequeño aumento en la incidencia de cáncer de vejiga y cáncer rectal, el riesgo de morir de una neoplasia maligna secundaria a los 10 a 15 años es muy pequeño y parece ser de una magnitud similar a la mortalidad perioperatoria asociada con prostatectomía radical (212-214).

Los datos más completos provienen de una revisión sistemática que incorporó datos de 19 estudios de registro de tumores, 21 estudios institucionales y 6 estudios que informaron de la mortalidad debida a segundas neoplasias primarias (Murray L, Henry A, Hoskin P, et al. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: a systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol* 2014; 110:213.). Aunque los resultados variaron de un estudio a otro, los autores concluyeron que hay un pequeño aumento en el riesgo de cáncer de vejiga y cáncer de recto en pacientes tratados con RTE en comparación con pacientes con cáncer de próstata que no recibieron radiación. Sin embargo, estas diferencias no estuvieron consistentemente

presentes en los estudios que comparaban la incidencia del cáncer con la población general. Además, dado que la mayoría de estos estudios usan pacientes tratados quirúrgicamente como grupo de control y los pacientes tratados con prostatectomía radical tienen una razón de riesgo de 0.45 para segundos cánceres, esto puede llevar a una sobreestimación verdadero riesgo de cáncer inducido por RT (213).

El riesgo de neoplasias mieloides relacionadas con la radioterapia se analizó en un análisis retrospectivo de 10.924 pacientes tratados por cáncer de próstata entre 1986 y 2011 (215). El tratamiento consistió en RTE, braquiterapia o prostatectomía radical en 2183 (20%), 2936 (27%) y 5805 (53%) casos, respectivamente. El síndrome mielodisplásico fue diagnosticado en 31 casos; no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento ni hubo una mayor incidencia en comparación con los registros basados en la población.

1.5.2.Toxicidad braquiterapia:

Tanto la braquiterapia LDR como la HDR son bien toleradas por los pacientes, con un riesgo reducido de toxicidad. El riesgo de incontinencia urinaria es mucho menor en comparación con PR (216). Los estudios comparativos también han demostrado un menor riesgo de disfunción eréctil después de la braquiterapia LDR que después de la cirugía (216).

- Braquiterapia LDR: La mayoría de los pacientes se recupera rápidamente después de la braquiterapia LDR, regresando a sus actividades diarias habituales en cuestión de días. El perfil de toxicidad aguda parece ser similar para I125, Pd103 y Cs131. La toxicidad urinaria aguda es común, y la mayoría de los pacientes experimentan síntomas obstructivos y/o irritativos inmediatos. Alrededor de un tercio de los pacientes experimentan una exacerbación temporal de sus síntomas 2-3 semanas después del implante, con una disminución en los resultados del IPSS (puntuación internacional para los síntomas prostáticos) (anexo 2) que duran una mediana de 3 meses. La retención urinaria tardía es rara (<3%) y puede requerir

autosondaje intermitente (217, 218). Los síntomas alcanzan un pico a los 3-6 meses, pero vuelven a la función urinaria basal en 1-3 años (217, 219, 220).

La función urinaria medida mediante IPSS sufre un deterioro moderado a los 3 meses, volviendo a niveles cercanos al pretratamiento al año.

Las estenosis urinarias pueden ocurrir en el 1.7% de los pacientes y pueden llevar a la retención urinaria (218). La incontinencia urinaria es rara y ocurre en <1% de los casos (221).

En comparación con la RTE, los síntomas agudos rectales son leves y poco comunes después de la braquiterapia. El sangrado rectal tardío puede ocurrir en hasta el 30% de los pacientes y generalmente es clínicamente insignificante (222). La ulceración rectal o las fistulas recto-prostáticas que requieren colostomía son extremadamente raras y generalmente siguen a traumatismos o procedimientos anorrectales realizados sobre las áreas de mucosa rectal expuestas a dosis significativas de RT (223).

Respecto a la función eréctil, suele preservarse en pacientes más jóvenes con una función eréctil pretratamiento normal. Un estudio de más de 1400 hombres informó tasas de preservación de la potencia a 8 años del 80% para hombres <60 años, 60% para personas entre 60-69 años y 30% para personas mayores de 70 años (224). En general, la función eréctil se mantiene en el 50% de los pacientes a los 8 años. Si bien puede haber un deterioro de la función eréctil en los primeros 3 años con un deterioro adicional leve observado en un seguimiento más prolongado. Es importante destacar que los estudios comparativos han demostrado un menor riesgo de disfunción eréctil después de la braquiterapia LDR que tras la prostatectomía (143, 216).

- Braquiterapia HDR: Los efectos secundarios de la braquiterapia HDR son similares a los de la braquiterapia LDR. Los efectos secundarios tienden a ser menos intensos y más cortos, incluso cuando se combinan con RTE. Se resuelven rápidamente en un 90% de los pacientes a los 3 meses (223). La retención urinaria tardía puede aparecer en el 2% de los pacientes (225). Las estenosis uretrales son

poco frecuentes, con una prevalencia del 1-2% (223). Se han observado tasas similares de incontinencia urinaria a las de la braquiterapia LDR (166).

Los síntomas rectales agudos son infrecuentes, si bien, son algo más frecuentes si se combinan con la RTE. Se han comunicado tasas de sangrado rectal o proctitis tardía en <5% de los pacientes (226). El riesgo de disfunción eréctil en hombres sometidos a braquiterapia HDR combinada con RTE es mayor que con braquiterapia LDR en monoterapia (227).

1.5.3. Controversia o discusión respecto a toxicidad y calidad de vida frente a la cirugía.

En el ensayo ProtecT (179) del que se ha hablado hasta ahora, 1643 pacientes completaron los cuestionarios de calidad de vida antes del diagnóstico, a los 6 y a los 12 meses después de la aleatorización, y anualmente después. Los pacientes completaron medidas validadas que evaluaron la función urinaria, intestinal y sexual y efectos específicos sobre la calidad de vida, la ansiedad, la depresión y la salud en general. La calidad de vida relacionada con el cáncer se evaluó a los 5 años. Se analizaron datos completos a los 6 años de acuerdo con el principio de intención de tratar. La tasa de finalización del cuestionario durante el seguimiento fue superior al 85% para la mayoría de las medidas.

De los tres tratamientos, la prostatectomía tuvo el mayor efecto negativo sobre la función sexual y la continencia urinaria, y aunque hubo cierta recuperación, estos resultados siguieron siendo peores en el grupo de prostatectomía comparado con los otros dos. El efecto negativo de la radioterapia junto con la terapia de deprivación androgénica neoadyuvante sobre la función sexual fue mayor a los 6 meses, pero se recuperó levemente manteniéndose estable después. La radioterapia tuvo poco efecto sobre la continencia urinaria. La función intestinal fue peor en el grupo de radioterapia a los 6 meses que en los otros grupos, pero luego se recuperó parcialmente, excepto en lo referente a la presencia de sangre en heces. La micción y la nicturia fueron peores en el grupo de radioterapia a los 6 meses, luego se recuperaron parcialmente y a lo 12 meses se igualó a la de los pacientes quirúrgicos.

Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los grupos en medidas de ansiedad, depresión, o la calidad de vida general relacionada con la salud o relacionada con el cáncer.

Los resultados generados por el paciente se obtuvieron a partir de escalas validadas para la función urinaria, sexual e intestinal incluyendo el Cuestionario Internacional de Consulta sobre Incontinencia (ICIQ) (Anexo 3), el Expanded Prostate Cancer Index Composite (EPIC) (Anexo 4), el cuestionario de la Sociedad Internacional de Continencia (ICS maleSF). La calidad de vida percibida por el paciente se evaluó a partir del Medical Outcomes Study 12-Punto Short Form Health Survey general (SF-12) (Anexo 3). La ansiedad y la depresión fueron medidas mediante la Anxiety and Depression Scale (HADS) (Anexo 5). La calidad de vida relacionada con el cáncer fue medida mediante la escala EORTC QLQ-C30 (Anexo 6). Los análisis se realizaron de acuerdo con el principio de intención de tratar.

Las medidas de resultado informadas por el paciente en este ensayo incluyeron dominios claves recomendados por grupos internacionales, (176, 228) y siguieron las pautas de notificación (229) para proporcionar comparaciones imparciales de los efectos de la prostatectomía estandarizada, la radioterapia y las estrategias de manejo de vigilancia activa para cáncer de próstata clínicamente localizado detectado por PSA.

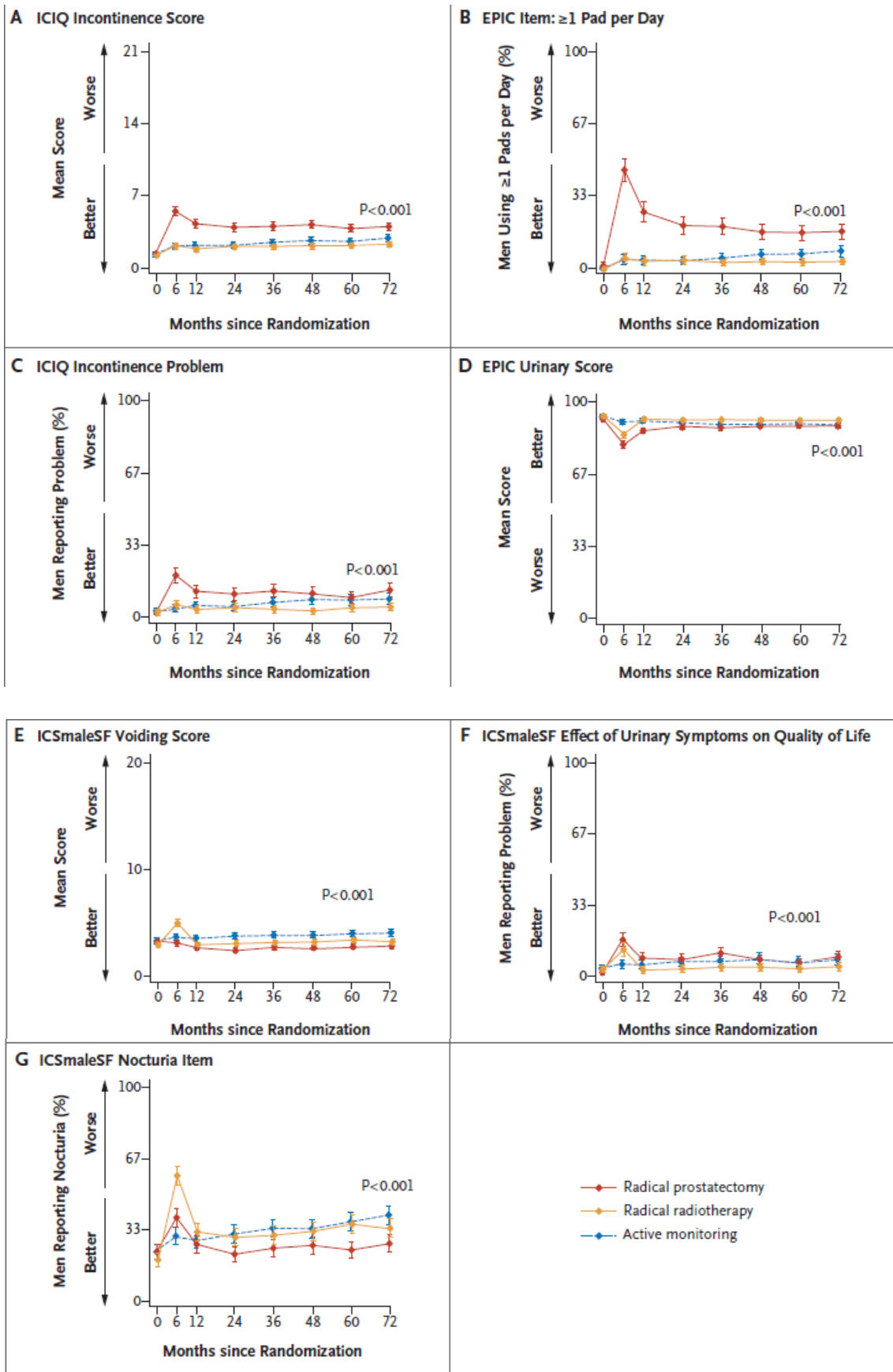
- **Función urinaria y su efecto sobre la calidad de vida**

La prostatectomía tuvo el mayor efecto negativo en la continencia urinaria a los 6 meses, y aunque hubo alguna recuperación, la incontinencia urinaria siguió siendo peor en el grupo de la prostatectomía que en el grupo de radioterapia a lo largo de todo el estudio ($P < 0,001$). La radioterapia tuvo poco efecto sobre la continencia urinaria.

El 46% de los pacientes prostatectomizados usaron almohadillas absorbentes a los 6 meses tras el tratamiento comparado con un 5% en el grupo de radioterapia. A los seis años de seguimiento el 17% de los hombres en el grupo de prostatectomía seguían utilizando las almohadillas, en comparación con el 4% en el grupo de radioterapia (Figura 21B). El impacto de la incontinencia urinaria sobre la calidad de vida fue peor en el grupo de prostatectomía durante 2 años, pero posteriormente se aproximó al de la radioterapia

(Figura 21C). Un patrón similar se muestra para los resultados que combinan los síntomas del tracto urinario inferior y la incontinencia (figuras 21D y 21F).

Con respecto a los síntomas irritativos-obstructivos fueron un poco peores en el grupo de radioterapia que en de prostatectomía a los 6 meses, pero a continuación se acercaron a los niveles basales y fueron similares. La frecuencia urinaria se mantuvo similar en ambos grupos de tratamiento. La nicturia aumentó en los dos grupos de tratamiento, siendo más frecuente entre los pacientes irradiados a los 6 meses, posteriormente se acercó a los niveles basales si bien en menor medida que los pacientes sometidos a prostatectomía. (Figura 21G).



New England journal of Medicine 375;15 nejm.org October 13, 2016

Figura 21: Resultados de la Función Urinaria y Efecto en la Calidad de Vida.

Se muestran los efectos de los tratamientos sobre la función urinaria (incluida la incontinencia urinaria) y la calidad de vida. Las puntuaciones de incontinencia en el cuestionario (ICIQ), mostradas en el Panel A, oscilan entre 0 y 21. El panel B muestra el porcentaje de hombres que usaron una o más almohadillas absorbentes por día para la incontinencia urinaria, según lo evaluado por el cuestionario (EPIC).

En el Panel C, los porcentajes mostrados corresponden hombres que reflejaron un problema de incontinencia moderada a severa, según lo evaluado por el ICIQ. Las puntuaciones urinarias EPIC, mostradas en el Panel D, comprenden varios síntomas urinarios, incluyendo la incontinencia. Las puntuaciones se calculan mediante la transformación lineal de las puntuaciones en bruto y oscilan entre 0 y 100. Las puntuaciones de vaciamiento del cuestionario ICSmaleSF, mostradas en el Panel E, oscilan entre 0 y 20. El Panel F muestra el porcentaje de hombres que expresan que los síntomas urinarios afectaron en cierta medida a su calidad de vida, y el Panel G, el porcentaje de hombres que reportaron nicturia al menos dos veces por noche, ambos evaluados por el ICSmaleSF. (Ensayo ProtecT)

- Función Sexual y su efecto en la Calidad de Vida.

La función eréctil empeoró a los 6 meses en todos los hombres, con claras diferencias entre los grupos de tratamiento ($P < 0,001$) (Figura 22A). Al inicio del estudio, el 67% de los hombres refirieron erecciones suficientemente firmes para el coito, pero a los 6 meses esta tasa bajó, al 22% en el grupo de radioterapia y al 12% en el grupo de prostatectomía. La función eréctil se mantuvo peor en el grupo de prostatectomía a lo largo de todo el seguimiento, y aunque hubo cierta recuperación a los 36 meses (21% con erecciones suficientemente firmes para el coito), las cifras disminuyeron de nuevo al 17% a los 6 años. En el grupo de radioterapia, el porcentaje de hombres que reflejaron erecciones suficientemente firmes para el coito aumentó entre 6 meses y 12 meses y luego disminuyó nuevamente a 27% a los 6 años. Se observaron patrones muy similares en los grupos de tratamiento y en el tiempo para las otras medidas de la función sexual general, y su efecto sobre la Calidad de vida (Fig. 22B a 22E)

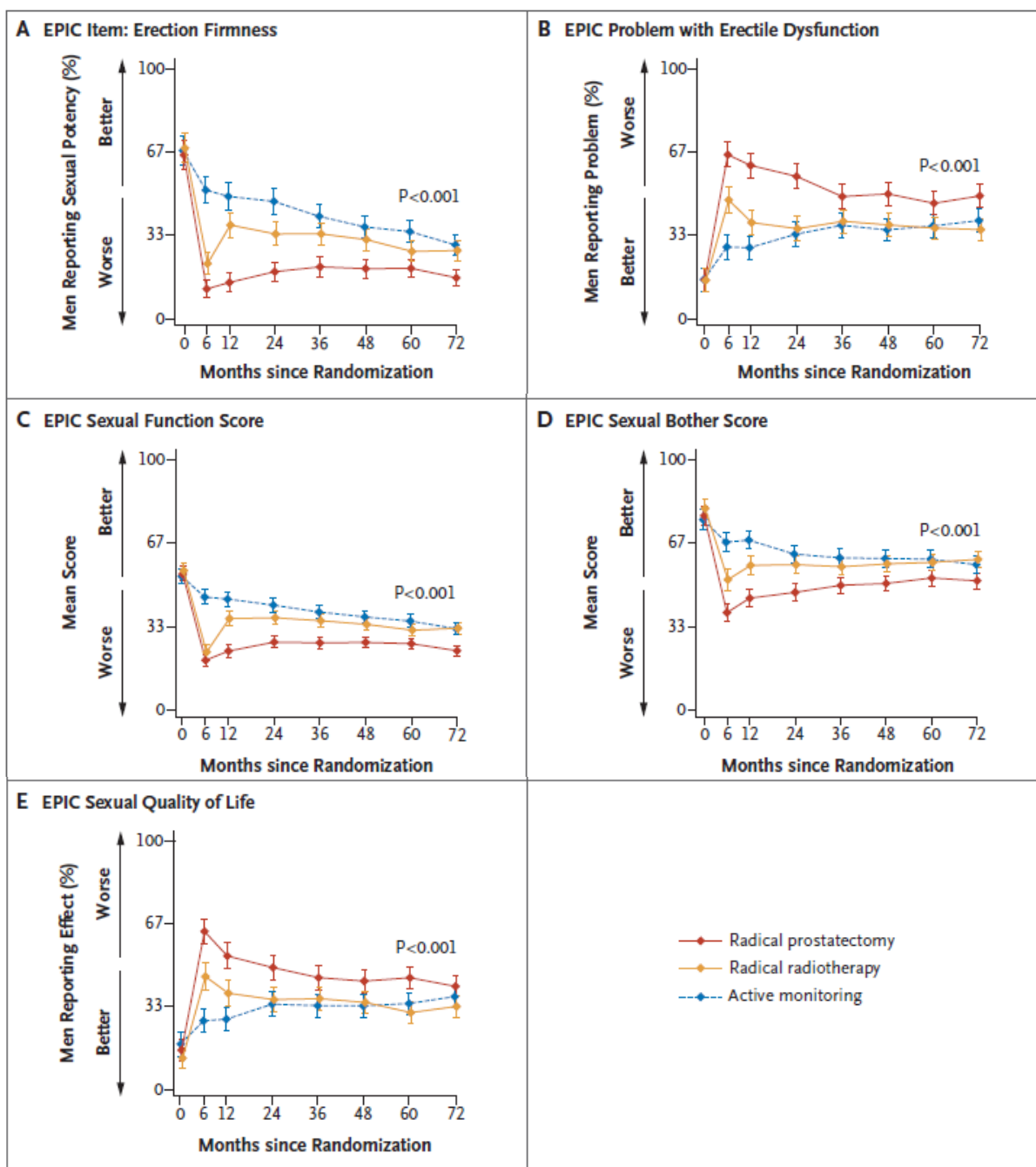


Figura 22: Resultados de la función sexual y el efecto sobre la calidad de vida. Se muestran los efectos de los tratamientos sobre la función sexual (incluyendo la disfunción eréctil) y la calidad de vida. El panel A muestra el porcentaje de hombres que presentan erecciones lo suficientemente firmes como para tener relaciones sexuales. En el Panel B, los porcentajes de hombres que comunican un problema de moderado a grave de disfunción eréctil. Las puntuaciones de la función sexual EPIC, que se muestran en el Panel C, oscilan entre 0 y 100. Las puntuaciones sexuales de EPIC, mostradas en el Panel D, oscilan entre 0 y 100. En el Panel E, los porcentajes corresponden a hombres que

informaron un moderado-severo en la calidad de vida sexual. *New England journal of Medicine* 375;15 *nejm.org* October 13, 2016

- Función y efecto intestinal y su impacto sobre la calidad de vida.

La función intestinal y el efecto de los hábitos intestinales sobre la calidad de vida se mantuvieron sin cambios en el grupo de prostatectomía. Tras radioterapia los resultados fueron significativamente peores a los seis meses. (Figuras 23A, 23B y 23F) El porcentaje de hombres que informaron de incontinencia fecal y heces blandas fue similar en todo el tratamiento (Fig. 23C y 23D), pero el porcentaje de hombres que reportaron sangre en heces a partir del segundo año fue mayor en el grupo de radioterapia que en el de la prostatectomía (Fig. 23E). Las puntuaciones en calidad de vida también fueron un poco peores en el grupo de radioterapia comparados con la cirugía.

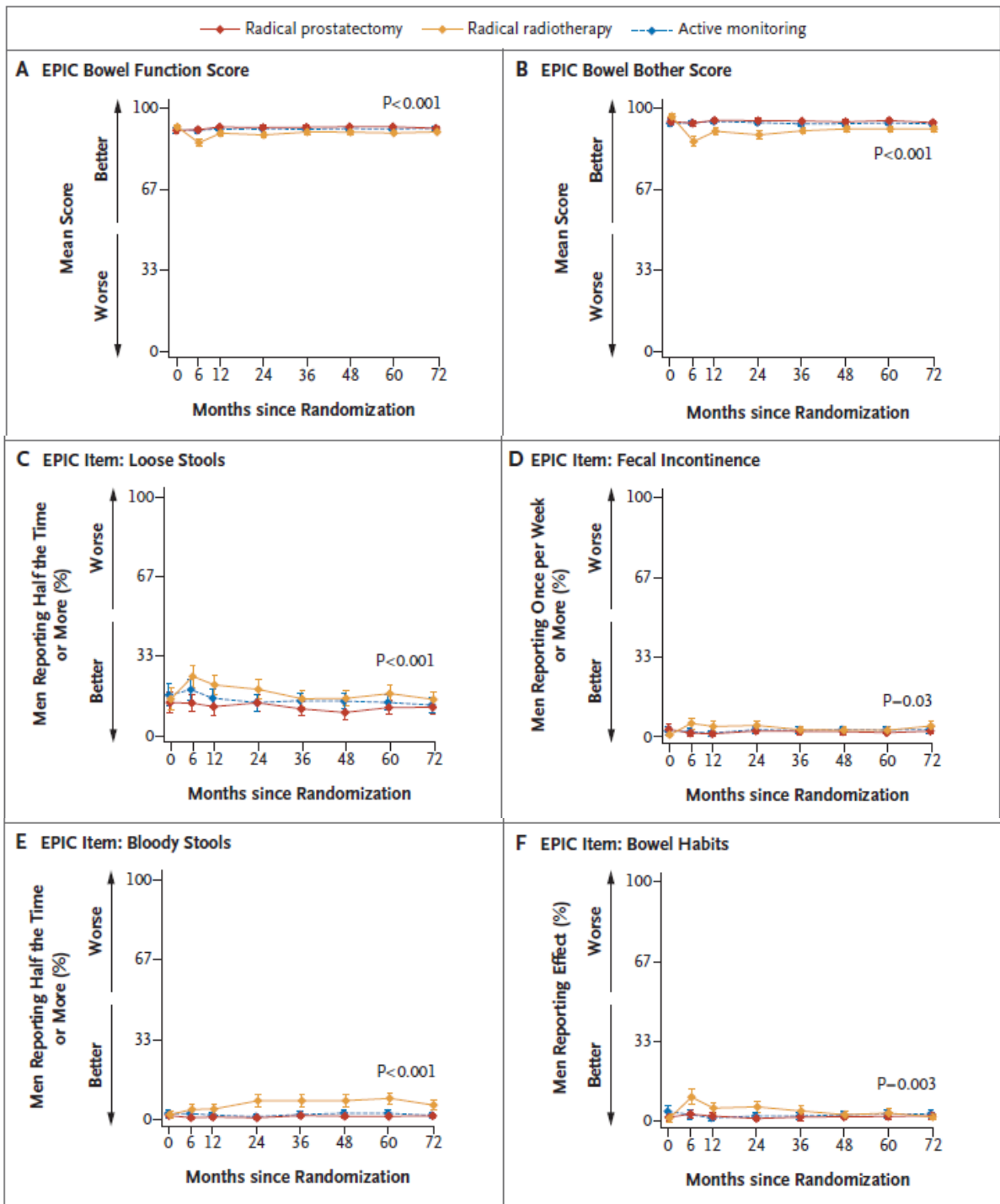


Figura 22: Resultados de la Función Intestinal y Efecto en la Calidad de Vida.

Se muestran los efectos de los tratamientos sobre la función intestinal y la calidad de vida. En el Panel A, las puntuaciones de la función intestinal EPIC oscilan entre 0 y 100. En el Panel B, las puntuaciones de EPIC en el intestino oscilan entre 0 y 100. En el Panel C, los porcentajes son para hombres que informaron tener heces blandas la mitad del tiempo o más. En el Panel D, los porcentajes son para los hombres que informaron tener

incontinencia fecal al menos una vez por semana. En el Panel E, los porcentajes son para los hombres que informaron tener heces sanguinolentas la mitad del tiempo o más. En el Panel F, los porcentajes son para hombres que reflejaron un efecto negativo de moderado a severo en los hábitos intestinales. *New England journal of Medicine* 375;15 nejm.org October 13, 2016

- Calidad de vida relacionada con la salud.

Las comparaciones de la calidad de vida relacionada con la salud no revelaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en las puntuaciones de salud física y mental de la medida de salud general SF-12, en las puntuaciones en la HADS o en cualquiera de las puntuaciones de escala de síntomas o función de la EORTC QLQ-C30 a los 5 años (Fig. 24).

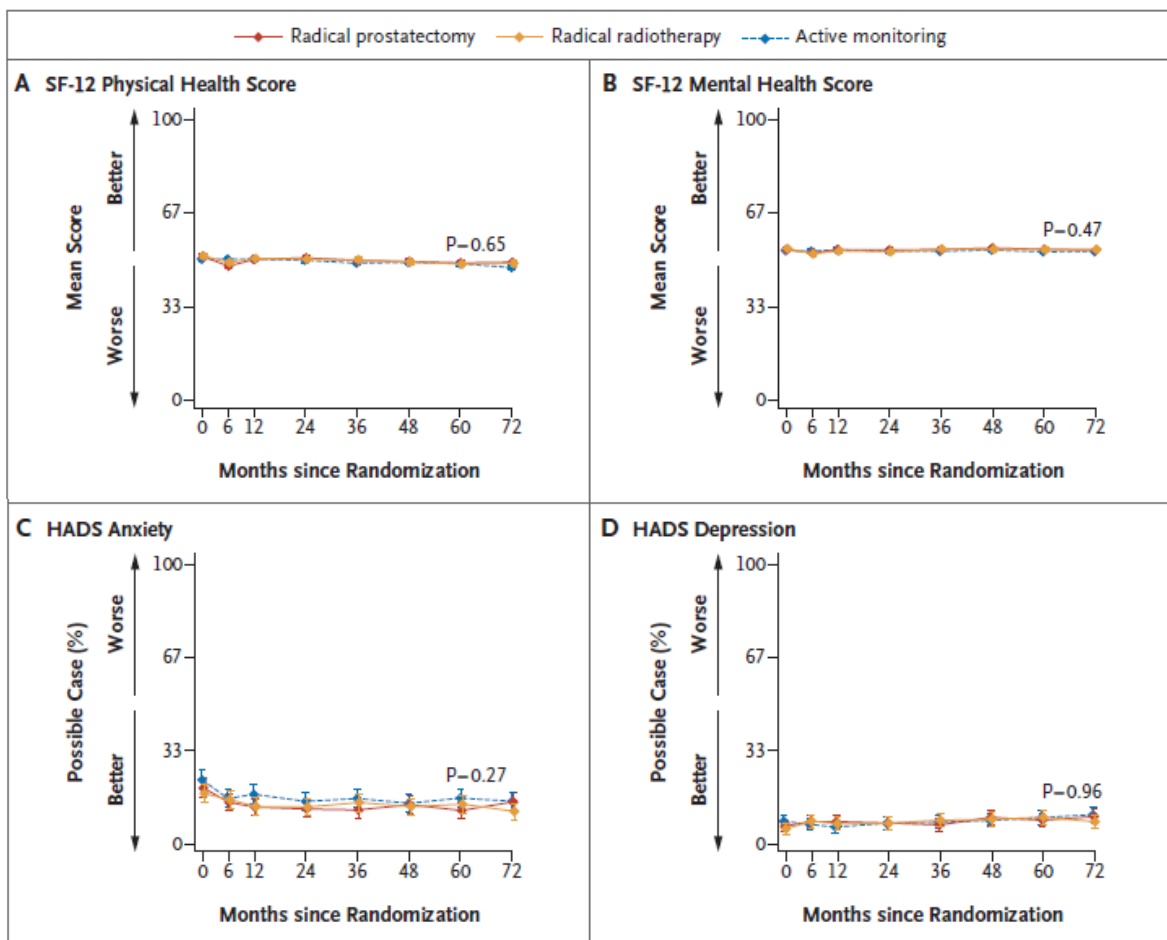


Figura 24. Resultados de la calidad de vida relacionada con la salud.

Se muestran los efectos de los tratamientos sobre la calidad de vida relacionada con la salud. SF-12 Health score (Panel A) y SF-12 mental SCORE (Panel B) de 0 a 100. Las figuras C y D indican los porcentajes de pacientes que fueron evaluados con el uso de la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) y que muestran un riesgo significativo de sufrir episodios relevantes de ansiedad y depresión respectivamente (187).

La escasez de datos publicados, la falta de coherencia en las definiciones de los resultados y la variabilidad en el momento de la evaluación limitan la capacidad de comparar los resultados del ensayo ProtecT directamente con los de otros ensayos aleatorizados o estudios de cohortes. Con respecto a la función eréctil y el uso de almohadillas para la incontinencia urinaria; los hallazgos en el ensayo ProtecT fueron similares a los del ensayo SPCG-4 y PIVOT (181, 230, 231).

Los resultados ligeramente peores en las cohortes observacionales podría estar relacionado con los sesgos de edad o de selección (178, 232).

Otros estudios también informaron resultados similares para las evaluaciones de los aspectos generales relacionados con la salud o psicológicos de la calidad de vida (175, 182, 230).

2. Incontinencia urinaria en el varón

2.1. Definición

El concepto de incontinencia urinaria (IU) fue propuesto por la Sociedad Internacional de Continencia (ICS): cualquier pérdida involuntaria de orina a través de la uretra que se puede demostrar de manera objetiva y que presenta un grado suficiente como para constituir un problema social o higiénico (233).

2.2. Epidemiología

La prevalencia de la IU en el varón es difícil de conocer con exactitud en pacientes menores de 65 años, porque es una enfermedad infradiagnosticada por varias razones: (234).

- El concepto de enfermedad silenciosa por las equivocadas connotaciones negativas sociales y personales que dificultan a los pacientes acudir al médico (un 25% no acuden a la consulta)
- Escasa concienciación de los profesionales sanitarios, que apenas preguntan por este problema.
- Falta de consenso en la definición de la incontinencia urinaria.
- Diferencias entre los estudios respecto a la definición de IU, la metodología epidemiológica y las características demográficas.

En general, se acepta que la prevalencia de la IU en el varón (1-39%) es dos veces menos frecuente que en la mujer (5-69%) (235). En la mayoría de los estudios se demuestra un aumento de la prevalencia de la IU con la edad (Figura 25) (236). Markland y cols en un estudio transversal realizado en el 2010 en EE.UU., analizaron los datos de 5.297 hombres mayores de 20 años (sin cirugía previa) que participaron en diversas encuestas de salud entre 2005 y 2008. Observaron una prevalencia de IU moderada-severa del 4,5% y que aumentaba significativamente con la edad, desde un 0,7% en varones de 20 a 34 años de edad hasta un 16% en varones mayores de 65 años ($p < 0,001$). También demostraron que la edad (HR: 1,8), la depresión (HR: 2,7) y la hipertensión arterial (HR: 1,3) fueron factores asociados significativamente con la incontinencia urinaria masculina.

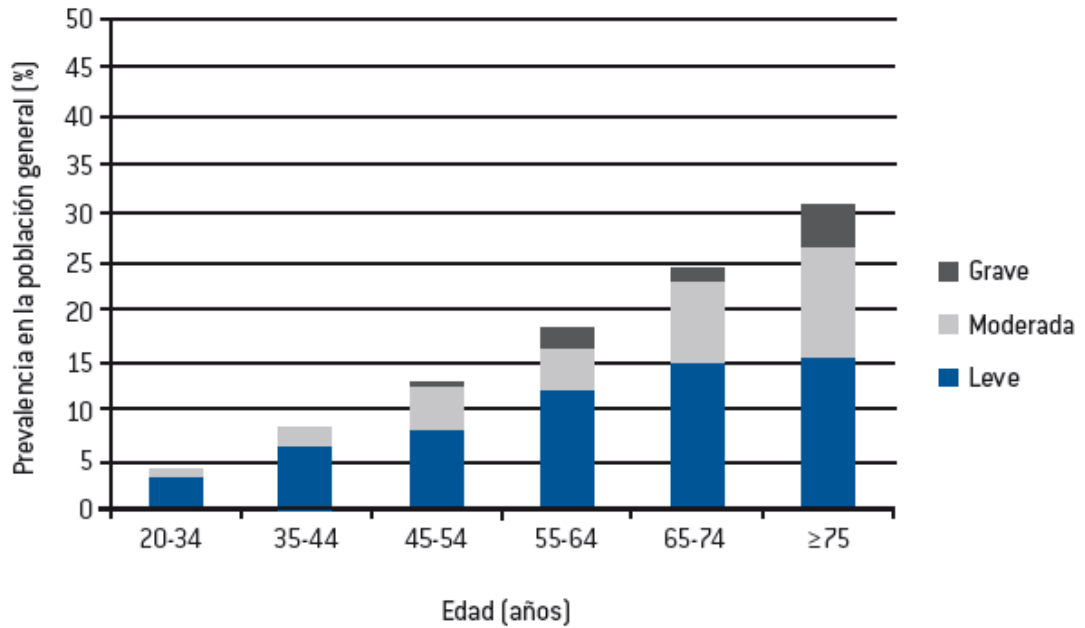


Figura 25: Prevalencia de la incontinencia urinaria, que va incrementándose a medida que aumenta la edad de los varones.

En España, en un metaanálisis realizado por Salinas y cols, sobre los estudios epidemiológicos publicados en los últimos 10 años, la prevalencia global de IU en la población general fue del 7% (3,6-17%), porcentaje que se incrementaba entre el 18% y el 55% cuando se evaluaba la población hospitalaria (figura 26) (237).

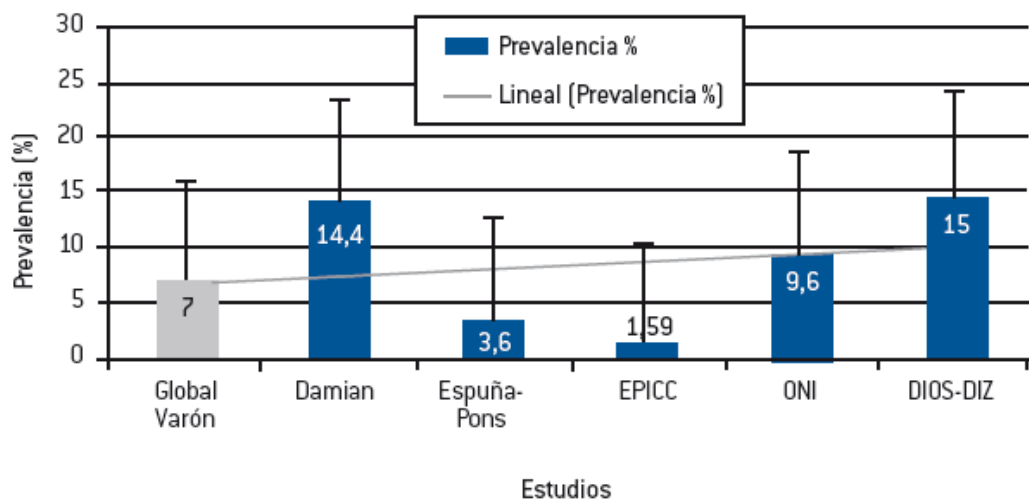


Figura 26: Prevalencia global de la incontinencia en el varón, según los diferentes estudios realizados en España.

En estos estudios se aprecia un aumento importante de la prevalencia con la edad; en las personas mayores de 65 años, se observó una prevalencia del 14-29%, y esta podía superar al 50% en personas mayores de 65 años y en la población hospitalizada (figura 27).

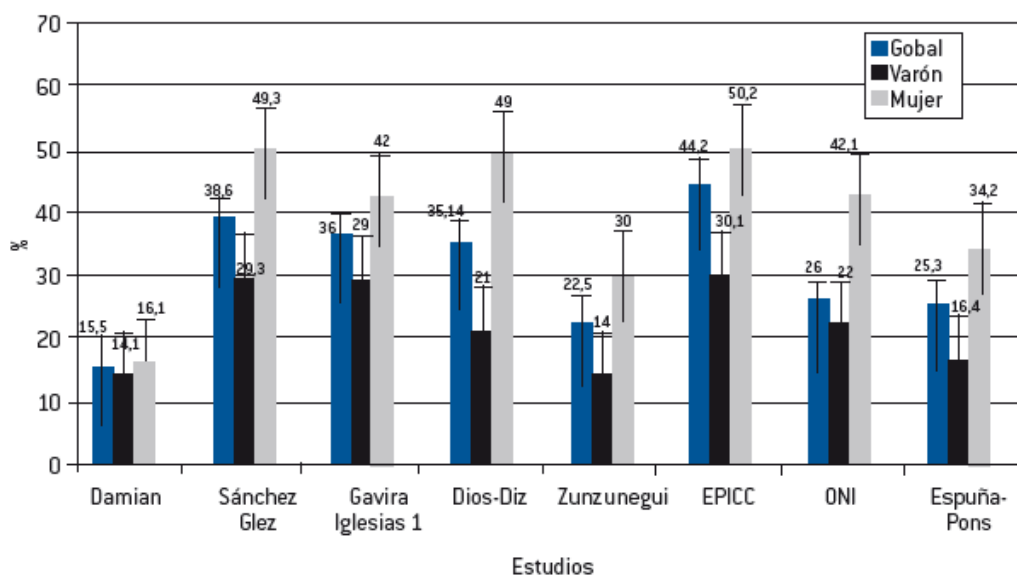


Figura 27: Prevalencia de la incontinencia urinaria en personas mayores de 65 años, según los diferentes estudios realizados en España.

La prevalencia de la IU en España ha ido incrementándose a lo largo de los últimos años. Según datos de la OMS, hemos pasado de 2.200.000 casos en 1997 a 3.255.539 en 2003. El Observatorio Nacional de Incontinencia (ONI) estimó que 6.510.000 (15.8%) personas padecen de IU con las tasas estandarizadas de la población española de 2009 (24% de mujeres y el 7% de los varones). Concretamente en España, son 1.500.000 varones los que padecen de incontinencia urinaria (237).

2.3. Bases anatómicas de la continencia urinaria del varón

Aunque han sido muchos los anatomistas que han descrito y estudiado los mecanismos que dan sustrato a la continencia en el varón, aún resulta complejo proporcionar una visión de conjunto que englobe todas estas interpretaciones. Quizá esta dificultad para clasificar, ordenar y estudiar pormenorizadamente estas estructuras radique en el hecho de que los músculos que conforman los esfínteres se interrelacionan

tanto morfológica como funcionalmente. La imbricación de fibras musculares no es el único factor que hace compleja su descripción, sino que además su inervación es particularmente compleja, debiendo proporcionar el control a dos funciones tan diferentes como la eyaculación y la micción. Así mismo, las diferentes descripciones anatómicas a lo largo de la historia emplean terminología diferente para describir las mismas estructuras, lo que hace aún más difícil una interpretación global (238).

La mayor parte de los estudios anatómicos identifican al menos cinco componentes distintos implicados en la continencia urinaria del varón (Figura 28). Dichas unidades se encuentran distribuidas en dos estructuras mayores cuyo rasgo diferencial, además de su ubicación anatómica, radica en el hecho de encontrarse conformadas por tejidos histológicamente diferentes. De este modo, la primera clasificación determina los complejos esfinterianos muscular liso y muscular estriado y hace referencia al tipo de fibra muscular que compone cada sistema. A su vez, el complejo esfinteriano muscular liso concentra dos estructuras distintas, el esfínter preprostático y el esfínter prostático pasivo, mientras que el denominado "complejo esfinteriano estriado", por su parte, engloba una triple estructura: el esfínter prostatomembranoso estriado, que a su vez incluye los esfínteres estriados prostático y membranoso, y el esfínter estriado periuretral.

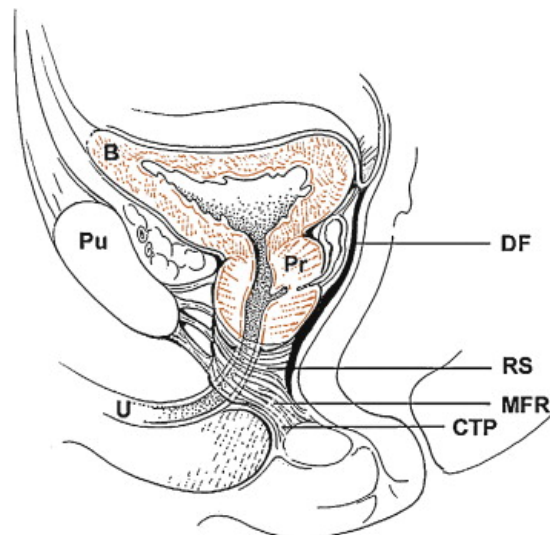


Figura 28: Elementos implicados en la continencia urinaria (visión anatómica sagital). B: Vejiga, Pr: Prostata, Pu: Pubis, DF: Fascia de Denonvilliers, RS: Rabdoesfínter, MFR: Fibras del rafe medio, CTP: Tendón del periné, U: Uretra. (238).

La próstata, en su conjunto, mantiene la forma del cuello vesical y permite al esfínter preprostático asumir su papel en el mantenimiento de la continencia (239).

Las complejas relaciones anatómicas, con multitud de haces de fibras musculares y bandas de tejido aponeurótico y fibroso, y funcionales, con un auténtico enjambre de bandas neuronales y receptores distribuidos por todo el suelo pelviano y comunicado con todos los circuitos neuronales del individuo, provoca que sea difícil, aún a día de hoy, describir de manera sencilla los mecanismos que conllevan finalmente a la continencia, micción y eyaculación en el varón (238).

En caso de la continencia encontramos diferentes puntos de vista y con ello diferentes clasificaciones. Si atendemos al tipo de fibra muscular predominante podemos hablar de los componentes muscular liso y muscular estriado que conforman el mecanismo de continencia en el varón. A su vez, el componente muscular liso posee dos elementos: el esfínter preprostático y el esfínter prostático pasivo. Por su parte, el “complejo esfínteriano estriado” (240) engloba, simultáneamente, el esfínter prostatomembranoso en sus componentes prostático y membranoso y el esfínter estriado periuretral. La próstata actúa como elemento cohesionador entre todos ellos manteniendo la forma del cuello vesical y aporta el “sustrato” anatómico necesario para que la relación entre todos estos elementos sea funcionalmente efectiva.

Embriológicamente la musculatura lisa que encontramos en las estructuras de la vejiga y el cuello vesical así como en los segmentos uretrales posteriores derivan de elementos diferentes. Las células que los componen derivan de la diferenciación de células mesenquimales localizadas en estos primordios que a su vez se encontrarán dispuestos en la misma dirección del espacio (238).

Dicha disposición en el espacio permitirá en el futuro distinguir tres capas diferentes de musculatura para la base vesical, la musculatura lisa uretral y la musculatura lisa prostática. La diferenciación de cada una de estas capas resulta independiente de las otras dos (241).

La musculatura de la base vesical se encuentra compuesta por los sistemas trigonales superficial y profundo. En primer lugar, sobre la tercera semana de gestación

aparecen las fibras circulares para, una semana más tarde, aparecer las fibras longitudinales que se relacionarán con los conductos eyaculadores y terminarán conformando el triángulo superficial, extendiéndose desde el verumontanum hasta los orificios ureterales (241).

El esfínter preprostático se origina sobre la quinta semana de desarrollo con una bicapa, de interna a externa, longitudinal y circular. Inicialmente independiente de las fibras musculares del detrusor vesical, posteriormente se une a esta y finalmente originan el esfínter pasivo preprostático guardando estrecha relación con la zona transicional prostática (241).

El esfínter estriado que dará lugar a las porciones esfinteriana prostática y membranosa se desarrolla durante la 9ª semana. En la cara dorsal de la capa muscular se encuentran múltiples perforaciones para permitir la entrada de los conductos de Wolff y Müller. En el feto a término el esfínter prostatomembranoso (240) se extiende sobre el cuello vesical hasta la membrana perineal. El esfínter prostático estriado se dispone en la zona media ocupando hasta tres cuartas partes de porción central de la próstata. En el extremo caudal el esfínter alcanza el suelo pélvico con una fina capa superficial y distribuyéndose de manera homogénea por la uretra, adyacente. Dado que el desarrollo de la próstata es bilateral las fibras de este esfínter se adelgazan conforme alcanzan la zona media hasta hacerse casi imperceptibles a nivel de la comisura anterior (238).

Mecanismos esfinterianos con predominio por la disposición con fibras musculares lisas.

Esfínter preprostático y cuello vesical: pese a que el esfínter preprostático se encuentra anatómicamente dispuesto junto a la capa media circular de la vejiga es muy diferente a esta desde el punto de vista embriológico y, sobre todo, funcional. Constituido por un cilindro de músculo liso que descansa bajo la mucosa uretral en el interior de la zona transicional prostática. (242).

Envuelve la uretra aproximadamente durante 1,5 cm y finaliza en la zona del verumontanum siendo este por tanto el motivo anatómico funcional por el cual esta zona marca el límite distal en la resección transuretral de próstata dado que continuar con la

resección más allá de este límite provocará la ablación de estas fibras y con ellas la inutilidad del esfínter preprostático y con ende la continencia del paciente. (242).

La inervación de las fibras preprostáticas es distinta a las fibras musculares adyacentes del detrusor. Presentan inervación por fibras simpáticas noradrenérgicas terminales (similar a los receptores prostáticos) en contraposición por la escasez relativa de estas en vejiga y cuello vesical con predominancia y gran densidad de fibras parasimpáticas. La función de este complejo es mantener la continencia a nivel del cuello y prevenir la eyaculación retrógrada procedente de los conductos eyaculadores. (242).

Esfínter prostático pasivo: Esta estructura asienta de manera más distal sobre la uretra membranosa y se compone de fibras compactas de músculo liso entrelazadas con tejido fibroelástico que se distribuyen circularmente a lo largo de la uretra distal y verumontanum. Estas fibras se encuentran íntimamente relacionadas con las fibras musculares estriadas del esfínter prostatomembranoso (241).

Su concentración disminuye en sentido caudal y externo siendo máxima en el centro de la uretra membranosa, colocado justo adyacente, por encima, de las estructuras estriadas. Si bien su disposición no es, en sentido estricto, esfinteriana, es cierto que suponen un mecanismo pasivo “aditivo” a los mecanismos esfinterianos estriados inmediatamente colocados bajo el mismo.

Mecanismos esfinterianos con predominio por la fibra muscular estriada.

El esfínter externo, estriado y voluntario se compone por dos partes bien diferenciadas, el esfínter prostatomembranoso intramural y el esfínter periuretral estriado, extramural.

Esfínter prostatomembranoso intramural: A su vez dividido en dos estructuras la prostática y la membranosa, uretral. Según la literatura actual ambas partes tienen orígenes, distribución anatómica y función similares por lo que pueden ser consideradas como una misma estructura funcional conformada por dos segmentos. No obstante su distribución topográfica es distinta y por ello se siguen considerando por separado (240).

El esfínter prostático estriado es el más próximo al complejo prostatomembranoso y se constituye por fibras dorsolaterales adyacentes al ápex prostático. Su densidad disminuye en sentido lateral con máxima presencia periapical con lo que realmente “envuelven” el ápex prostático. De forma distal se continúa con la porción membranosa del esfínter uretral y las fibras más laterales se relacionan íntimamente con fibras del músculo pubococígeo que refuerza la actividad esfinteriana de estas (243).

La porción membranosa del esfínter estriado se dispone, como su propio nombre indica, en sentido distal al esfínter estriado prostático. Su longitud puede alcanzar hasta los 2 cm con un grosor cercano a 0.5 cm. La disposición en este punto es más circular que en el segmento prostático por lo que proporciona una envoltura casi completa a la uretra hasta su segmento bulbar. El cuerpo perineal en este punto proporciona soporte anatómico y un lugar de anclaje para estas estructuras reforzando la acción esfinteriana de las mismas (240).

Complejo esfínter estriado periuretral extramural – elevador del ano: Constituido por las fibras más mediales del músculo pubococígeo. Queda anatómicamente separado de las estructuras estriadas prostaticomembranosas por una delgada capa de tejido conectivo. Más relevantes son sus diferencias en cuanto a inervación con disposición en fibras musculares de contracción rápida, de mayor tamaño, y fibras musculares de contracción lenta, más pequeñas (243).

Las de mayor tamaño y contracción rápida son reclutadas para el mantenimiento de la continencia con aumentos repentinos de la presión intraabdominal, como la tos. No obstante, el mayor número de fibras son de pequeño tamaño y contracción lenta y el mantenimiento de su tono ayuda a elevar la situación de vejiga, próstata y recto para que anatómicamente los respectivos esfínteres de estos puedan ejercer de manera apropiada su función. Esta última es la función y contribución fundamental final de la musculatura estriada periuretral al mantenimiento de la continencia. La relajación voluntaria de estas fibras dará lugar al descenso de vejiga y próstata con la activación de los receptores parasimpáticos del detrusor y el comienzo de la micción (243).

De forma contraria, la contracción de estas fibras produce el ascenso de estas estructuras así como la inhibición de las terminaciones del detrusor, aumentando la presión de cierre y provocando por tanto el cese de la micción (243).

En caso de la inervación de los sistemas esfinterianos urinarios del varón podemos decir que la inervación de la musculatura lisa del esfínter preprostático y prostático procede de raíces simpáticas L2-L3 que descienden hasta alcanzar el plexo hipogástrico superior y posteriormente dan lugar a los nervios hipogástricos derecho e izquierdo. La musculatura estriada recibe su inervación de las raíces S2-S3 conformando las ramas esplácnicas de los nervios pélvicos. Del mismo modo la musculatura estriada periuretral recibe su inervación de la raíz espinal de S2 a través del nervio pudendo (244).

El efecto final del mantenimiento de la orina en el interior de la vejiga recae sobre la acción del esfínter vesical interno, bajo control noradrenérgico simpático. El esfínter estriado prostatomembranoso contiene fibras de activación rápida y fibras de activación lenta que se comportan a modo de esfínter pasivo manteniendo un tono apropiado que permite la disposición anatómica necesaria para el correcto funcionamiento del esfínter activo (244).

2.4. Incontinencia urinaria después de prostatectomía radical

La *incontinencia urinaria* resulta uno de los mayores problemas y por ende uno de los grandes retos de la prostatectomía radical. La verdadera incidencia en las distintas series es difícilmente comparable a expensas de lo complicado de la definición de la misma (245). En la mayoría de los casos se comunican tasas de incontinencia inferiores al 10% en caso de incontinencia ocasional y del 5% en caso de la incontinencia total (246, 247). En el ensayo Protect (179) se comunica una tasa de uso de almohadillas absorbentes del 46% de los pacientes a los 6 meses tras el tratamiento, siendo a los seis años de seguimiento del 17%.

En la práctica clínica habitual es fácil apreciar la mejoría evidente y en muchos casos es mayoritaria la incontinencia durante el primer año después de la intervención. En relación a esta mejoría temporal es comúnmente aceptado la no realización de maniobras invasivas hasta cumplidos los primeros 12 meses tras la intervención. El uso

de la cistoscopia y el estudio urodinámico son comúnmente los primeros pasos a seguir en el estudio de la misma si finalmente decidimos analizarla. La cistoscopia nos permitirá valorar el estado de la anastomosis y la existencia posible de una estenosis a nivel cervicouretral mientras que el estudio urodinámico aportará información sobre los patrones de llenado y sobretodo de vaciado del complejo vesicouretral (245).

Independientemente de la técnica empleada, la causa más frecuente de IU de esfuerzo (IUE) masculina continúa siendo la prostatectomía radical para el adenocarcinoma de próstata. El mecanismo fisiopatológico de la IU reside en la lesión primaria del esfínter periuretral y/o en la destrucción de las estructuras de sostén. La corrección quirúrgica se plantea cuando el paciente se estanca en una situación insatisfactoria a pesar de las medidas conservadoras a partir del año de la intervención (248).

La IUE causada por la aplicación de técnicas láser, crioterapia, radioterapia o braquiterapia no afecta a las estructuras de sostén, pero las lesiones tisulares derivan en uretras rígidas con mucosas desvascularizadas que complicarán la restauración de la continencia. Al igual sucede con las cirugías previas sobre la uretra incluyendo los procedimientos anti-IUE y en aquellos pacientes con antecedentes neurológicos o traumatológicos (traumatismos en pelvis).

Factores de riesgo:

No existen evidencias en la actualidad de ningún factor predisponente que esté asociado sistemática y satisfactoriamente con un mayor riesgo de incontinencia urinaria tras la cirugía (249).

De manera ocasional se ha afirmado que el envejecimiento y la resección amplia deliberada de los nervios cavernosos son predictores del futuro desarrollo de incontinencia urinaria en diversos grados después de la prostatectomía radical (250).

Una medida importante de prevención general (251) es la idoneidad de un campo quirúrgico exangüe después de la ligadura anatómica del complejo venoso dorsal para

seccionar de manera meticulosa la unión prostatouretral y por ende de la subsecuente anastomosis.

Se cree que la preservación máxima de esfínter y unidades esfínterianas durante la cirugía reduce al máximo la posibilidad de futura incontinencia (252).

Fomentar el fortalecimiento de las unidades del suelo pelviano con realización de ejercicios de Kegel y similares (253), de este modo se predisponen a las estructuras implicadas en la cirugía a una mejor y más rápida recuperación funcional así como a una mejor respuesta a los elementos terapéuticos que serán empleados en el futuro.

Fisiopatología:

La lesión se fundamenta en la sección de las estructuras esfínterianas relacionadas con la continencia. Una etiología menos probable es la existencia previa de inestabilidad detrusoriana previa a la cirugía. Una estenosis anastomótica puede causar o en su defecto exacerbar el grado de incontinencia luego de prostatectomía radical (254).

Afecciones o situaciones frecuentemente asociadas: Estenosis anastomótica / contractura del cuello vesical. Inestabilidad del detrusor. Vejiga hiperactiva, incompetencia esfínteriana. Obesidad periabdominal.

Diagnóstico:

La historia clínica desde el primer momento debe encaminarse a la correcta filiación de la IU, identificando los factores de riesgo, el tipo de IU, su severidad, duración y registrar los síntomas acompañantes que nos puedan orientar hacia una patología asociada al trastorno (252).

Antecedentes personales: identificación de factores de riesgo como la diabetes mellitus, obesidad, radioterapia, trastornos neurológicos y cirugías previas como prostatectomía radical, RTUP, adenomectomía, uretrotomía, cervicotomía y cirugía abdominoperineal (252).

Síntomas urinarios: frecuencia miccional diurna y nocturna, dificultad, tenesmo, calibre del chorro miccional, urgencia. Clasificar el tipo de IU, severidad, duración, desencadenantes y cuantificar el material absorbente utilizado. Identificar síntomas acompañantes como dolor pélvico, hematuria, cólico renal, etc (252).

El uso del diario miccional se ha convertido en una herramienta indispensable para evaluar el patrón miccional del paciente (252). Se registra el número de micciones diarias, indicando las horas en que se producen y el volumen de cada una, los episodios de urgencia, incontinencia, ingesta de líquidos y utilización de compresas y pañales. También nos sirve para identificar a aquellos pacientes con poliuria nocturna (diuresis nocturna > 20% de diuresis/24h en adultos jóvenes y > 33% en pacientes > 65 años).

La Sociedad Internacional de Continencia (ICS, International Continence Society) recomienda realizar un diario miccional durante al menos 72 horas.

Exploración física:

Presencia o ausencia de excoriación cutánea secundaria a incontinencia urinaria y las subsecuentes pérdidas de orina. Observar el grado de saturación de los absorbentes así como el grado de incontinencia cuando se pasa de sedestación a bipedestación o ejercicios que provocan el aumento de la presión intraabdominal (255). Observar el calibre del chorro de orina puede ser indicativo de la presencia o no de estenosis postanastomótica.

Pruebas complementarias:

Cuantificación de la incontinencia urinaria (252): es fundamental recoger el peso de las compresas durante 24h porque es la única manera objetiva de cuantificar las pérdidas de orina. La severidad de la IU se sigue valorando en la mayoría de los centros según el número de compresas utilizadas:

- Leve: 1-2 compresas/día.
- Moderada: 3-4 compresas/día.
- Severa: ≥ 5 compresas/día.

Pueden resultar de utilidad: Uroflujometría (256, 257). La prueba de absorbente (Pad Test) durante 24 horas con la medición del peso de los mismos, es el método más objetivo para la medición y gradación de la incontinencia urinaria sea cual sea su etiología. Las determinaciones de la presión – flujo pueden resultar de utilidad con vistas a la programación de una determinada intervención quirúrgica.

Cuestionarios validados (252):

Es una herramienta que nos permite convertir en datos objetivos los síntomas subjetivos que afectan al paciente. Sirven para la valoración inicial del enfermo, para la monitorización del tratamiento y para la inclusión en protocolos y estudios de diversa índole. En las últimas décadas se han desarrollado múltiples cuestionarios, lo importante es que reúnan ciertas condiciones y requisitos:

- Validez: miden lo que realmente tienen que medir.
- Reproducibilidad: son capaces de ofrecer los mismos resultados en intervalos sucesivos.
- Sensibilidad a los cambios.
- Parsimonia: tendencia al menor número de variables.
- Autoadministrados: cumplimentados por el propio paciente.
- Validados al idioma de origen.
- Específicos para ámbitos concretos: incontinencia, calidad de vida, esfera sexual, síntomas del tracto urinario inferior, etc.

El más utilizado por su brevedad y simplicidad es el ICIQ-UI SF (*International Consultation On Incontinence Questionnaire Urinary Incontinence Short Form*). Es el cuestionario recomendado por la *European Association of Urology* (EAU) con un grado de recomendación A, está validado al castellano y tiene una puntuación de 0-21.

La uretrocistoscopia es una prueba fundamental para un diagnóstico correcto a la hora de plantear un tratamiento quirúrgico de la IU ya que nos sirve para evaluar tres órganos diferentes (252):

La uretra: valorar la integridad del urotelio (en pacientes radiados puede estar desvitalizado), descartar la presencia de una estenosis (existe un elevado porcentaje de coexistencia entre estenosis e IU) y evaluar la correcta función del esfínter uretral externo y la adecuada movilidad de la uretra en el caso de que se esté planteando la colocación de un Sling suburetral (258).

La próstata: valorar el tamaño de la próstata (Shivers I-III), de la celda en caso de RTUP o adenomectomía y certificar la ausencia de estenosis de la anastomosis vésico-uretral en los pacientes sometidos a una prostatectomía radical.

La vejiga: valorar la presencia de estigmas rádicos en aquellos pacientes sometidos a radioterapia y descartar otros hallazgos como la litiasis vesical, tumores uroteliales, cistitis, etc.

Estudio urodinámico (252): Comprende el estudio funcional de la dinámica miccional del tracto urinario inferior durante sus dos fases de llenado y vaciado. Gracias al estudio urodinámico se puede conseguir un diagnóstico específico del tipo de IU, que es una alteración propia de la fase de llenado.

La exploración urodinámica consta de un compendio de diferentes pruebas: flujometría, cistomanometría, estudio de presión-flujo, electromiografía, perfil de presión uretral, videurodinámica y urodinámica ambulatoria (259).

Flujometría: es una prueba no invasiva que determina las características del flujo urinario durante la fase de vaciado.

- Volumen miccional (V): El volumen total evacuado por la uretra durante la micción. Se considera válida a partir de 100 ml.
- Flujo máximo (Q_{máx}): el valor máximo del flujo alcanzado en la micción.
- Flujo medio (Q_{med}): es el resultado de dividir el volumen miccional entre el tiempo de flujo.
- Tiempo de flujo (TQ): el tiempo durante el cual hay flujo.
- Tiempo de Flujo máximo (TQ_{máx}): es el tiempo que transcurre hasta alcanzar el flujo máximo.

Cistomanometría: consiste en el registro simultáneo de la presión vesical y abdominal durante la fase de llenado. Se utiliza un catéter de 8-12 Charriere provisto de dos canales (medir la presión y llenar la vejiga) a través del cual se infunde suero salino a un flujo “fisiológico” de 10 ml/min. La presión abdominal se registra con un catéter rectal.

Se registran los siguientes datos (252):

- Capacidad vesical: en ml.
- Sensibilidad: primera sensación de llenado, primer deseo miccional, deseo miccional fuerte.
- Urgencia miccional y dolor, contracciones no inhibidas del detrusor: se registra con qué volumen aparecen, la máxima presión del detrusor ($P_{det} = P_{ves} - P_{abd}$) durante la contracción, en qué circunstancias se produce (tos, aumento de velocidad de llenado, suero frío) y si se acompaña o no de IU.
- Acomodación vesical (ml/cm H₂O): se calcula dividiendo el incremento de volumen entre el incremento de presión del detrusor. En condiciones normales la vejiga muestra una buena acomodación, es decir, incrementos importantes de volumen se traducen en aumentos pequeños de presión; incontinencia urinaria: registrando en que volumen aparece y en qué circunstancias (tos, valsalva, contracciones involuntarias).
- Punto de presión de fuga abdominal: indica la capacidad de la uretra de actuar como válvula ante un esfuerzo (a mayor presión necesaria, mejor función. Grado de recomendación B/C). Algunos autores consideran valores inferiores a 60 cm H₂O como factor de mal pronóstico.

La tasa de reproducción de la IU en los pacientes varones es menor a la hallada en la incontinencia femenina. Esto podría deberse a factores como el artefacto que produce el catéter en la uretra o a la mayor capacidad de la musculatura pélvica ante esfuerzos aislados y rápidos (259).

Estudio de presión-flujo (252): estudia la fase de vaciado midiendo simultáneamente la presión del detrusor y el flujo miccional.

Electromiografía (252): es la técnica que estudia los potenciales bioeléctricos producidos por la despolarización del músculo, de esta manera se registra la actividad de la musculatura perineal durante el estudio mediante distintos tipos de electrodos. Con la electromiografía se pretende descartar la presencia de una disfunción miccional, anteriormente conocida como micción no coordinada o disinergia detrusor-esfinteriana. En condiciones normales, durante la fase de vaciado el esfínter tiene que estar relajado y eso se traduce como una baja actividad electromiográfica. En el caso de sospechar una alteración neurológica, la electromiografía selectiva del esfínter periuretral nos confirmaría el diagnóstico (260).

Pruebas de imagen:

Ecografía urológica: sirve para valorar de forma rápida y no invasiva el tracto urinario superior e inferior. Es útil para descartar una dilatación pielocalicial en caso de una vejiga de baja acomodación o en presencia de un reflujo vesico-ureteral. También sirve para valorar la existencia de residuo postmiccional que se puede dar tanto en presencia de un detrusor hipoactivo como ante una obstrucción infravesical (estenosis en cuello, anastomosis vésico-uretral y en uretra), que es más frecuente de lo que se piensa en pacientes que refieren incontinencia urinaria (261).

Cistouretrografía miccional seriada (CUMS): (261).

Con esta prueba se valora de forma dinámica tanto la función como la morfología de todo el tracto urinario inferior. Nos proporciona una cantidad ingente de información:

- Morfología: vejiga de lucha, neurógena o “en lágrima”, divertículos vesicales.
- Reflujo vésico-ureteral (I-IV).
- Residuo postmiccional.
- Incontinencia de orina ante el valsalva: en ocasiones se visualiza el prolapso de la anastomosis vésico-uretral (en pacientes prostatectomizados) durante el esfuerzo.

- Fístula vésico-rectal: sobre todo en pacientes con radioterapia previa.
- Estenosis: en cuello vesical, en uretra y en la anastomosis vésico-uretral.
- Divertículos en uretra.

Resonancia magnética, TC y urografía intravenosa: Son pruebas que se suelen reservar ante la sospecha clínica de complicaciones asociadas como linfocelos, hematomas, recidiva neoplásica en pelvis, fistulas urinarias, divertículos complejos, etc.

Diagnóstico diferencial: Estenosis anastomótica, inestabilidad del detrusor (262), incontinencia urinaria de esfuerzo.

2.5. Incontinencia urinaria después de radioterapia prostática

El riesgo de incontinencia urinaria tras RTE, se puede considerar en general muy bajo. Revisando la literatura se pueden encontrar rangos del 0 al 10% dependiendo de la definición usada (195).

Los síntomas agudos durante el tratamiento radioterápico, en general autolimitados, son fundamentalmente irritativos, pero podemos encontrar incontinencia acompañando a la urgencia en el contexto de una vejiga hiperactiva. Pero son los síntomas tardíos, en relación con la fibrosis y la isquemia, los que más van a marcar la calidad de vida del paciente. La disfunción vesical, y su disminución de volumen, conllevan también a la presencia de incontinencia (263).

A la hora de estudiar la incontinencia urinaria post RT hay que diferenciar según la intención del tratamiento, sea radical, adyuvante, o de rescate (263).

El Memorial Sloan-Kettering comunica toxicidad debida a RTE tras 10 años de seguimiento mediano, en el 95% de los pacientes con toxicidad G2, los síntomas dominantes estaban relacionados con aumento de la frecuencia defecatoria y urgencia. Fueron inusuales los casos que precisaron del uso de pañales (68). Un estudio orientado específicamente a la incontinencia urinaria post-RT evaluó a 1192 pacientes. Se usó la escala modificada RTOG SOMA, en la que la incontinencia $G \geq 1$ supone el uso ocasional

de pañales, y el grado ≥ 2 el uso intermitente. Las tasas de incontinencia a los cinco años fueron del 7% y 1.7% respectivamente (264). Posteriormente, en el ensayo Protect, primer ensayo aleatorizado fase III que compara RT versus cirugía en cáncer de próstata localizado, que ha sido mencionado en este documento con anterioridad en repetidas ocasiones (179), refleja que el 5% de los pacientes tratados con RTE usaron almohadillas absorbentes a los 6 meses tras el tratamiento, manteniéndose estable a los seis años de seguimiento, siendo del 4%.

El principal factor de riesgo para el desarrollo de incontinencia tras RTE o braquiterapia es la realización de resección trans-uretral prostática (RTUP) antes o después de la radioterapia. (265). De hecho, para los paciente irradiados con antecedentes de RTUP, la tasa de incontinencia fue del 5.4%, comparada con el 1% de los que no se habían sometido a dicha técnica (266). Debido a la devascularización uretral que se produce tras una RTUP, el inicio de RTE debería demorarse al menos 4-6 semanas tras la resección (Liu et al. 2005). Así mismo, la toxicidad GU aguda de cualquier grado tras RTE se asocia con el doble de posibilidades de desarrollar incontinencia $G \geq 2$ (267). Otros factores como la edad, la presencia de diabetes mellitus, el tratamiento hormonal o la presencia de toxicidad gastrointestinal no incrementan el riesgo de incontinencia tras RTE (268).

2.6. Incontinencia urinaria después de prostatectomía radical y radioterapia prostática

La RT adyuvante en pacientes pT3, con o sin márgenes afectos, reduce las recidivas locales, si bien su impacto en la supervivencia no ha sido demostrado. Hay ensayos fase III que demuestran una mejoría en la supervivencia libre de recaída bioquímica. (269-271).

Hoy en día el manejo de estos pacientes va desde la RT adyuvante a la observación siendo reflejado en las diferentes guías (11, 154).

La incontinencia urina es relativamente poco frecuente tras RT adyuvante. (272). Si bien algunas fuentes señalan que la adición de RT a la PR no incrementa la tasa de incontinencia urinaria. (273), al menos un ensayo fase III comunica que el 6.7% de los pacientes prostatectomizados y continentes tras la cirugía, desarrollan incontinencia completa cuando se administra la RT adyuvante (274).

La toxicidad GU crónica tras RTE se correlaciona con la severidad de la toxicidad GU aguda. El pico en severidad y prevalencia de la incontinencia como efecto agudo ocurre a las 10 semanas tras RTE. La tasa acumulada de incontinencia $G \geq 2$ fue del 13.8% y sólo la severidad de la toxicidad aguda fue predictora del desarrollo de toxicidad tardía $G \geq 2$ (263).

Algunas series refieren que la RTE de rescate, a los 36 meses, parece presentar una incidencia acumulada de incontinencia $G \geq 2$ ligeramente mayor que la RTE adyuvante (263).

2.7. Tratamiento de la incontinencia urinaria en el varón

El tratamiento de la IU se debe acordar con el paciente, discutiendo las metas y expectativas. Se comienza con medidas conservadoras y, si estas no funcionan, se proponen otras más invasivas. Como la incontinencia no es de riesgo mortal, el paciente debe decidir si los beneficios esperados superan los posibles riesgos (275). El cirujano ha de ofrecer expectativas realistas, como considerar la duración limitada de un dispositivo mecánico como el esfínter artificial y la posibilidad de una ulterior revisión quirúrgica en caso de fallo del sistema o infección del mismo.

En pacientes de edad avanzada, lo primero es corregir las comorbilidades, el deterioro funcional y modificar los tratamientos habituales. La incontinencia urinaria masculina sigue los mismos principios de tratamiento que en la IU femenina. Se recomienda seguir las guías clínicas de la IU masculina (IUM) propuestas por la Asociación Europea de Urología (EAU, European Association of Urology) (276), que clasifica el manejo de esta patología en tratamiento inicial y especializado.

El tratamiento inicial de la incontinencia urinaria masculina (figura 29) se basa en las siguientes recomendaciones:

- Modificación de hábitos de conducta.
- Reeducción vesical.
- Rehabilitación suelo pélvico y biofeedback.
- Tratamiento farmacológico.
- Otros: electroestimulación, estimulación magnética.

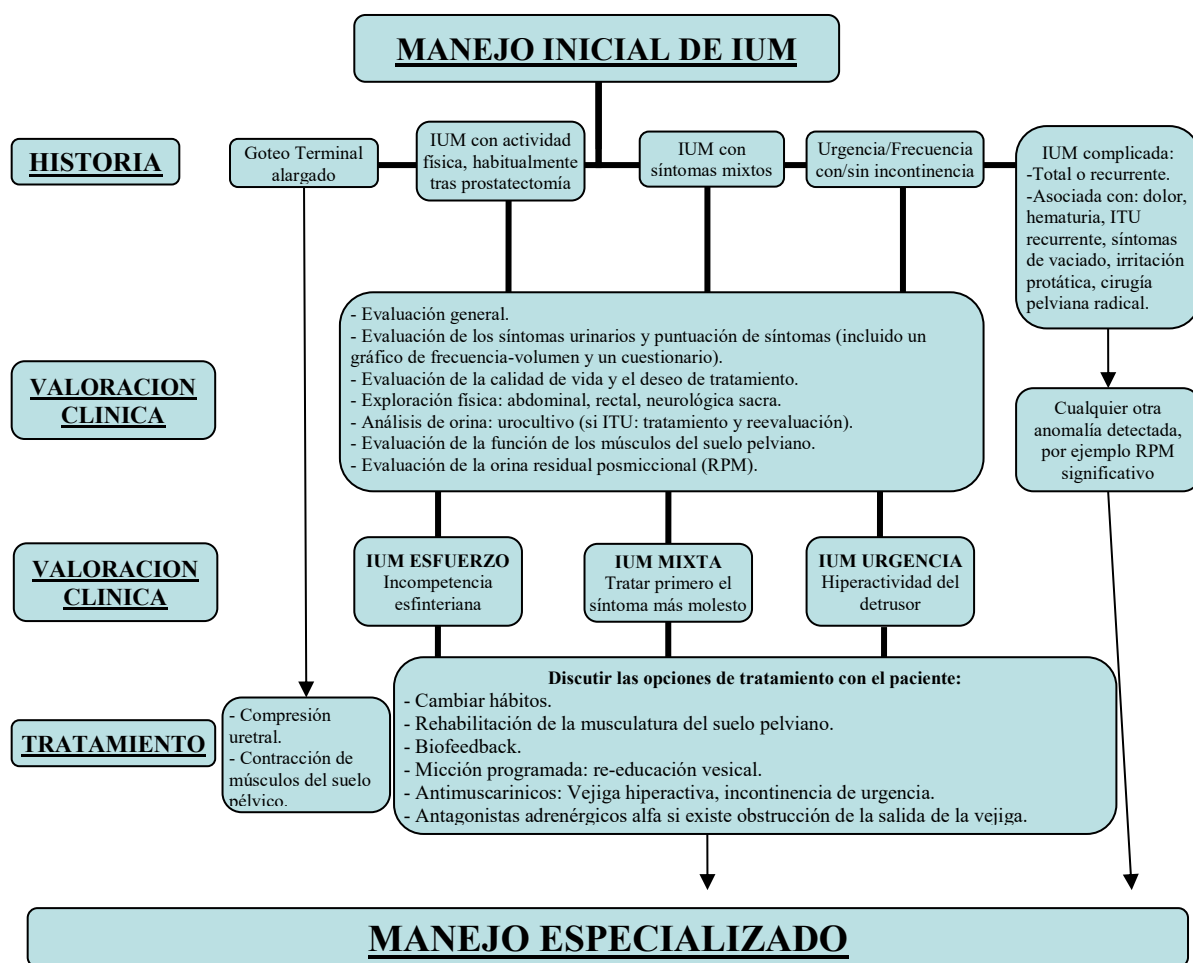


Figura 29: Algoritmo propuesto por la EAU para el tratamiento inicial de la incontinencia urinaria masculina (IUM). ITU: infección del tracto urinario; RPM: residuo postmiccional.

2.7.1. Tratamiento quirúrgico

2.7.1.1. Concepto de biomaterial

Hemos asistido a una revolución conceptual en la patología del suelo pelviano tras haberse descubierto materiales compatibles con el ser humano que poseen la suficiente fuerza para servir de sostén a los órganos pélvicos y la maleabilidad necesaria para adaptarse a ellos. A estos materiales se les denomina genéricamente “biomateriales”.

Se ha ido perfeccionando el concepto de biomaterial a lo largo de las décadas. En el año 1987, en la Conferencia Internacional de Biomateriales, éstos se definieron como “aquel material diseñado para cumplir una función biológica específica” (277). Más tarde, su caracterización se amplió a “material diseñado para entrar en contacto con sistemas biológicos y evaluar, tratar, mejorar o reemplazar tejidos, órganos o funciones del cuerpo (278).

Los requisitos que han de cumplir estos materiales son los siguientes:

- Han de ser biocompatibles: es decir, han de tener la capacidad para ser utilizado en una aplicación específica con una respuesta adecuada del huésped (278).
- Han de ser bioactivos: es decir, han de ser capaces de formar una unión con el tejido vivo (278).
- No deben inducir una reacción inflamatoria (279).
- No deben inducir una reacción alérgica (280).
- No deben inducir un crecimiento tumoral (281).

Los distintos tipos de materiales tienen otra característica diferencial: es su resistencia a largo plazo; es decir, estos materiales pueden ser estables o reabsorbibles.

2.7.1.2. Clasificación de los biomateriales

Atendiendo a su origen, los biomateriales pueden ser clasificados de la siguiente manera (281):

- Autoinjertos: cuando el material/tejido implantado procede del mismo individuo que lo recibe.
- Aloinjertos: la procedencia es de individuos de la misma especie.
- Xenoinjertos: procede de un individuo de una especie diferente que la del receptor.
- Implantes sintéticos: los materiales se obtienen de manera artificial.

2.7.1.3.Los biomateriales en el Suelo Pelviano

Los biomateriales son empleados en la Urología de manera muy extensa, su uso varía desde las suturas y ligaduras en cirugía hasta el empleo de catéteres uretrales y ureterales para el drenaje de líquidos. Además los avances tecnológicos hacen que se planteen el empleo de la ingeniería tisular en múltiples patologías (282). Es aquí donde encontramos las mallas y los dispositivos empleados para la corrección de la IUE, actuando como prótesis permanentes y no reabsorbibles (283).

2.7.1.4.Características de las mallas utilizadas en la cirugía del suelo pélvico (281):

Como ya hemos comentado previamente, las mallas y los dispositivos utilizados para llevar a cabo las intervenciones quirúrgicas correctoras han de ser de un material biocompatible; es decir, aquel que causa una reacción favorable cuando se implanta en un ser vivo. No debe inducir una respuesta inflamatoria, ni alérgica, ni carcinogénica.

Las características de las mallas y los dispositivos pueden ser tan importantes como la técnica quirúrgica empleada, y sus rasgos diferenciales nos sirven para poder clasificarlas (284).

Según el material empleado en su fabricación, podemos diferenciar (Birch, Fynes et al. 2002):

- Mallas biológicas: pueden ser autólogas (aponeurosis de los rectos, tendón de fascia lata), aloinjertos (duramadre, fascia lata) o xenoinjertos (intestino delgado porcino, dermis porcina, pericardio bovino). Con este tipo de mallas los resultados suelen ser poco satisfactorios.
- Mallas sintéticas: polipropileno (monofilamento), ácido poliglicólico (multifilamento), poliglactin 910 (multifilamento), PTFE (multifilamento), polietileno (multifilamento), silicona.

Es de suma importancia para la caracterización de las mallas el tamaño de los poros, ya que de ello va a depender su resistencia a las infecciones, su flexibilidad, su anclaje mecánico y su permisibilidad a la infiltración por fibroblastos y a la angiogénesis (285):

- Macroporosas: los poros de los filamentos tendrán más de 75 μm de diámetro menor.
- Microporosas: los poros son menores de 10 μm .
- Poros submicroscópicos: el tamaño del poro es menor de 1 μm .

Teniendo en cuenta la estructura y la porosidad del material, las mallas se clasifican en cuatro grandes grupos, según la clasificación de Amid (Amid, Shulman et al. 1994):

- Tipo I: monofilamento y macroporosas.
- Tipo II: totalmente microporosas.
- Tipo III: mallas macroporosas con elementos microporosos en su estructura.
- Tipo IV: mallas con poros submicroscópicos.

Según la estructura del entramado, las mallas pueden ser tricotadas, tejidas o termocoaguladas.

La capacidad que tiene la malla para soportar tensiones sin romperse se denomina resistencia. Además, según el tipo de material utilizado, poseerá una resistencia a largo plazo tras la implantación en el paciente, lo cual dependerá de dos factores (286):

- Material de fabricación: absorbible (mayor posibilidad de recidiva) o no absorbible (287).
- Integración de la malla con el tejido circundante (grado de depósito de fibras de colágeno tipo I) (288).

Así mismo hay que tener en cuenta es la elasticidad, que es la capacidad de elongación sin ruptura, y recuperación posterior de la longitud inicial. Lo aconsejable es que una malla tenga una buena elasticidad sobre todo inicial, para fuerzas de tracción pequeñas. Esta elasticidad no va a depender solamente de las características de la malla, sino también de su interacción con el huésped. Se ha comprobado que la disposición de los haces de las fibras de colágeno adoptan una distribución paralela al entramado de filamentos de la malla cuando la densidad es baja, proporcionando una mayor elasticidad a la cicatriz (289).

La maleabilidad o ductilidad es la capacidad de la malla para adaptarse a la superficie sobre la que se coloca.

La resistencia de la malla a las infecciones es un factor fundamental, que depende de:

- El tamaño del poro del filamento: los macrófagos (16-20 μm) y los leucocitos (9-15 μm) son incapaces de atacar a las bacterias cuando éstas se refugian en poros de menos de 10 μm de diámetro. La infección del implante en mallas tipo I puede ser manejada mediante tratamiento antibiótico y drenaje de la herida, mientras que en el caso de mallas tipo II o III es necesaria la retirada de la misma (290).
- El espacio entre los filamentos de las mallas multifilamento: en ocasiones puede ser inferior a 10 μm , por lo que no se consideran dentro de las mallas tipo I de Amid (291).
- Rapidez del crecimiento del tejido fibroso y vascular: la rápida vascularización de la cicatriz y el incremento de la adhesión a los tejidos circundantes, reduciendo los espacios muertos, son factores que se ha demostrado que influyen de manera decisiva a disminuir el riesgo de infección (290).

La tolerancia y biocompatibilidad de las mallas depende del material de fabricación y de la densidad del mismo. Cuanto menor es la densidad de una malla, menor es la respuesta inflamatoria que produce (289).

Las mallas macroporo, sin nudo y con sobrehilado parecen ser las que presentan un mejor equilibrio, con alta resistencia al alargamiento y la deformación definitiva al aplicar la tensión necesaria para el reajuste postoperatorio, presentando además una baja tasa de infecciones y una buena ductilidad (292).

Han sido profundamente estudiadas las características mecánicas de las prótesis utilizadas, al igual que las propiedades mecánicas del suelo pélvico (293). El propósito es mejorar en el análisis biomecánico de los tejidos del suelo pélvico, lo cual induce mejoras en la comprensión de la etiología de su disfunción y en el desarrollo de malla y prótesis, para lo cual es preciso una colaboración multidisciplinar que incluya bioingenieros y clínicos (293).

También han sido analizadas las diferencias estructurales y térmicas de las prótesis, que pueden estar implicadas en la aparición de erosiones uretrales y extrusión de la malla. Tras un escaneo calorimétrico, la realización de espectroscopia por infrarrojos y el estudio de la geometría y las densidades lineal y relativa, se llegó a la conclusión de que existe

una relación directa entre el diámetro de las fibras, la densidad lineal, el nivel de cristalinidad y la dureza a la flexión y las propiedades mecánicas de las cintas (294).

2.7.1.5. Modalidades de tratamiento quirúrgico

Tenemos disponibles en la actualidad un amplio abanico de modalidades quirúrgicas entre las que destaca el esfínter urinario artificial, que ha sido y sigue siendo el tratamiento de elección para esta patología, con tasas de éxito cercanas al 90%. Pero conviene tener en cuenta que el esfínter requiere de cierta capacidad cognitiva del paciente para manejar el dispositivo y que además no está exento de complicaciones, de hecho, entre un 30-50% precisan de revisiones quirúrgicas por fallo mecánico, infección o atrofia uretral. Se han desarrollado por ello nuevos sistemas en teoría más sencillos, menos invasivos y menos caros:

- Inyección de sustancias periuretrales
- Stemcells.
- Dispositivo de compresión: ProACT
- Slings suburetrales:
 - Ajustables: Argus, Remeex, Atoms, Phorbas.
 - No ajustables: Invance, Advance XP, I-stop atoms, Kim male system.
- Esfínteres artificiales: AMS-800, FlowSecure y Zephyr.

Para decantarnos por un dispositivo u otro nos basamos en unos criterios de selección que no están claros. Las guías clínicas sólo aportan unas recomendaciones generales (tabla 16) y la tendencia general es utilizar la gravedad de la incontinencia como criterio de selección (295).

Recomendación	GR
Solo ofrezca agentes aumentadores a los hombres con incontinencia leve posterior a la prostatectomía que desean un alivio temporal de los síntomas de incontinencia urinaria	C
No ofrezca agentes aumentadores a los hombres con incontinencia grave posterior a la prostatectomía	C
Ofrezca cabestrillos fijos a los hombres con incontinencia persistente (> 6 meses) posterior a la prostatectomía que no han respondido al manejo conservador	B
Advierta a los hombres de que la incontinencia grave, la radioterapia pélvica previa o estenosis uretral pueden empeorar el resultado de la implantación del cabestrillo masculino fijo	C
Ofrezca EUA a los hombres con incontinencia de moderada a grave persistente (> 6 meses) tras la prostatectomía que no han respondido a manejo conservador	B
Advierta sobre el riesgo a largo plazo de fallo del dispositivo y de la necesidad de revisión al aconsejar a los hombres la inserción de cualquier implante para incontinencia urinaria de esfuerzo	C
Solo ofrezca un dispositivo de compresión no circunferencial a los hombres con incontinencia tras la prostatectomía si las disposiciones de seguimiento de resultado están en su lugar	C
Advierta a los hombres que estén considerando un dispositivo de compresión no circunferencial que hay un alto riesgo de fallo y explantación posterior	C
No ofrezca un dispositivo de compresión no circunferencial a los hombres que han recibido radioterapia pélvica	C

Tabla 16: Recomendaciones de las guías clínicas de la EAU para el tratamiento de la IUE en el varón. EUA: Esfínter urinario artificial.

En el caso de varones con IU leve o moderada se suele elegir alguna de las alternativas al esfínter, pero también se están utilizando en IU severas. Además, hay que tener en cuenta dos hechos fundamentales a la hora de seleccionar una técnica u otra:

- Las uretras rígidas y desvascularizadas por la RT, láser etc, reponen mal a los dispositivos de soporte u oclusión y son más susceptibles a la erosión.
- Los dispositivos de soporte u oclusión que fracasan dejan uretras rígidas y desvascularizadas que responden peor a la colocación de un esfínter y aumentan la probabilidad de complicaciones.

Por estas razones la selección del dispositivo a colocar en el primer intento de tratamiento de la IUE masculina es crucial, y para ello es muy importante conocer los factores de riesgo que se asocian a una mayor tasa de complicaciones y a una menor eficacia y que son comunes a todas las modalidades quirúrgicas de tratamiento:

- Radioterapia previa.
- Cirugía previa.
- Poca experiencia del cirujano.
- Severidad de la IUE.
- Presencia de patología neurológica concomitante.

2.7.1.5.1. Inyección de sustancias periuretrales

Los resultados publicados en la literatura muestran en general una eficacia limitada que disminuye a lo largo del tiempo, por lo que se precisa de varias reinyecciones (NE: 3; GR: C) (261).

Hay disponibles una gran variedad de sustancias biodegradables y no biodegradables que se han utilizado como *bulking agents* durante los últimos 40 años: Colágeno, teflón, macropartículas de silicona (Macroplastique) (Figura 30), copolímeros de dextranómero/ácido hialorónico (Deflux), microesferas de carbón pirolítico (Durasphere), grasa y condrocitos autólogos.

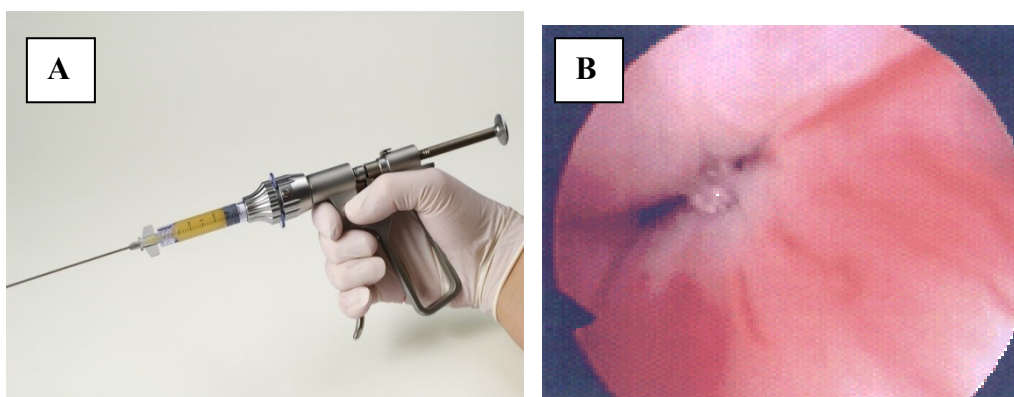


Figura 30. Sustancias periuretrales más utilizadas: A) Reabsorbible: Deflux (copolímeros de dextranómero/ácido hialurónico) (252). B) Irreabsorbible: Macroplastique (macropartículas de silicona), aspecto del cuello vesical tras la inyección (UrologyNotes'12).

El objetivo de estas sustancias es mejorar la coaptación de la luz uretral a nivel del esfínter periuretral dañado.

En cuanto al resultado, rara vez se logran curas definitivas y las tasas de continencia varían entre el 17-73% (296).

Las guías clínicas de la AEU proponen intentar este procedimiento en el caso de que se quiera lograr una mejoría temporal.

Las complicaciones son poco frecuentes, leves y fáciles de resolver, aunque no se ha aclarado todavía el efecto perjudicial que tienen las inyecciones repetidas sobre el esfínter estriado periuretral, sobre todo con las sustancias irreabsorbibles. Pueden causar una reacción inflamatoria que conduce a cicatrices de la mucosa del plexo vascular y, por lo tanto, a la isquemia del plexo submucoso, impidiendo su función pasiva de sellado (297). El resultado final es una “uretra congelada” que puede hacer que el tratamiento ulterior sea aún más dificultoso.

Los efectos secundarios más habituales, que varían del 6 al 33%, son la disuria, hematuria, retención urinaria e infección. En algunos casos se ha producido un síncope vasovagal con la inyección de colágeno. La reacción anafiláctica es excepcional. El teflón se ha retirado debido a su migración a los ganglios linfáticos, bazo, pulmones y cerebro (298).

2.7.1.5.2. Stemcells

Con la inyección periuretral de mioblastos/fibroblastos a nivel del esfínter estriado (Figura 31) Mitterberger consiguió unos resultados iniciales en 2008 muy prometedores, con tasas de continencia del 65% al año de seguimiento y sin ninguna complicación intra y postoperatoria (299). Pero han surgido dudas al respecto y no ha habido ningún grupo que haya conseguido reproducir los mismos resultados.

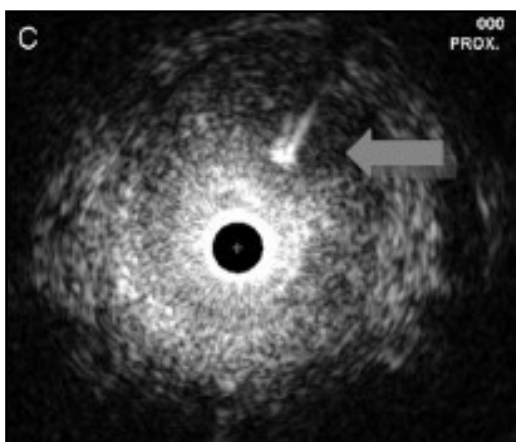


Figura 31. La fecha indica el sitio donde se han inyectado los mioblastos y fibroblastos en el esfínter periuretral.

La terapia con stemcells no se puede aconsejar actualmente para el tratamiento de la IUE, siendo necesarios más estudios para evaluar los resultados.

2.7.1.5.3. ProACT.

En el año 1999 Hübner y colaboradores adaptaron esta técnica, descrita inicialmente para el tratamiento de la incontinencia urinaria femenina. Se denomina proACT™ (Adjustable Contingente Therapy for the Prostate) (Uromedica, Plymouth, Minn, USA).

Se trata de un dispositivo de compresión, que consiste en dos balones parauretrales ajustables (Figura 32) que se implantan a nivel del cuello vesical (para aumentar la capacidad de coaptación a ese nivel) de manera percutánea, por vía perineal. Existen dos métodos para realizar el implante, guiados con control fluoroscópico y endoscópico (Figura 33) o guiados mediante ecografía transrectal (Figura 34) (300).



Figura 32. Balones Pro-ACT™ desactivado y activado (301).



Figura 33. Cistografía miccional realizada en un paciente por recaída de su IUE en la que se objetiva migración del balón derecho (252).

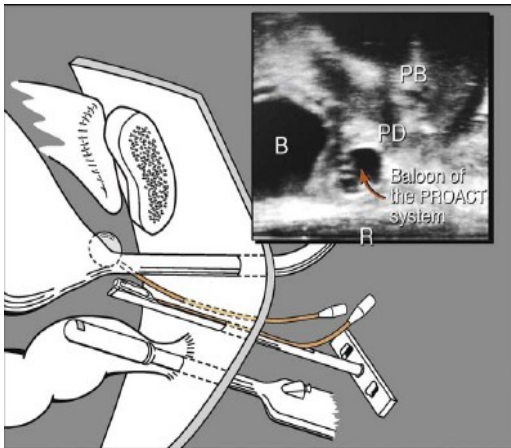


Figura 34. Colocación de los balones del PROACT™ a nivel del cuello vesical guiado por ecografía transrectal (véase en la foto el balón señalado por la flecha) (252).

El sistema permite su ajuste a través de unos puertos de titanio subescrotales (Figura 35) mediante la inyección progresiva de 2 ml de una mezcla isotónica de contraste y agua estéril, hasta un máximo de 8 ml. Pero debemos tener en cuenta que no se recomienda realizar el primer relleno hasta pasadas 6-8 semanas desde la implantación (302).



Figura 35: Ejemplo de simplicidad en el ajuste de la prótesis (302).

Las tasas de continencia varían del 30-67%, con una media de reajuste entre 3-5 (303).

Las complicaciones que varían del 8-58% pueden ser intraoperatorias como la perforación uretral o vesical en menos del 20% de los pacientes y postoperatorias

obligando a la explantación del sistema de hasta en un 58% de los casos por fallo, infección, erosión a órganos vecinos (uretra o recto) y migración de los balones. Parece ser que los implantes que se han colocado vía ecodirigida tienen menos complicaciones, Gregori ha publicado que solo el 8% han tenido que ser retirados (300). Los factores de riesgo asociados con las complicaciones fueron la RT previa y la experiencia del cirujano (303).

Una ventaja de este dispositivo es que un fracaso de las expectativas de la técnica no hipoteca para la realización de otro procedimiento quirúrgico (AMS-800) sin por ello empeorar los resultados de este último. Además no precisa manejo por parte del paciente (302)..

Se disponen de pocos datos en la literatura que permitan establecer con claridad su papel en el tratamiento de la IUE (NE: 3; GR: D).

2.7.1.5.4. Slings suburetrales.

Los *slings* (NE: 3; GE: C) suponen una alternativa al esfínter artificial para satisfacer las demandas de técnicas en teoría menos invasivas, más sencillas y económicas. Bien es cierto que ninguno de estos dispositivos ha demostrado, por el momento, niveles de recomendación superiores al esfínter AMS-800 (NE: 2; GR: B). Son equivalentes a los *slings* femeninos y su mecanismo de acción se basa en el principio de compresión semicircunferencial pasiva de la uretra (252).

Sus orígenes se remontan a Marshall y posteriormente a Schäeffler, quienes establecieron las bases del tratamiento con sling (304). El tratamiento quirúrgico de la incontinencia urinaria de esfuerzo masculina con slings suburetrales fue inicialmente descrito por Salcedo hace 46 años (305).

Su utilización se aconseja en pacientes con una IUE leve a moderada y no se recomienda en aquellos con antecedentes de radioterapia o intervenciones previas que den lugar a uretras rígidas o hipovascularizadas.

Se clasifican como sigue:

- Ajustables: Argus, Remeex, Atoms, Phorbas.
- No ajustables: Invance, Advance XP, I-stop Atoms, Kim male system.

No hay disponibles en la actualidad datos científicos que permitan establecer criterios de selección de un *sling* u otro para cada paciente en particular (297).

- **ARGUS**

Romano diseñó en el año 2003 el sling Argus (Promedon, Córdoba, Argentina), que está formado por tres componentes (Figura 36) (306):

- Almohadilla radiopaca de espuma de silicona (que proporciona soporte a la uretra), impermeable a los fluidos corporales, de 42 mm x 26 mm x 9 mm.
- Esa almohadilla va unida a dos columnas de silicona constituidas por múltiples formaciones cónicas que permiten ajustar la tensión.
- Dos arandelas de silicona radiopacas (15 mm de diámetro y 2,9 mm de espesor) que permiten una adecuada fijación a la fascia de los rectos y reajuste del sistema (Figura 37) (307).

Este dispositivo se puede implantar vía retropúbica o transobturatriz (aunque por esta última vía todavía no hay datos en la literatura) (307).



Figura 36: Sling ajustable ARGUS (252).



Figura 37. Fijación de las arandelas a la fascia de los rectos (306).

Las tasas de continencia varían del 17 al 79% y son necesarios los reajustes hasta en un 38% de los pacientes (252).

Las complicaciones publicadas oscilan del 15-83%. La perforación vesical es la complicación intraoperatoria más habitual y se resuelve reinsertando la aguja. Son más frecuentes las postoperatorias como el dolor perineal (9-15%) y la RAO (16%), que son transitorias. Otras complicaciones obligan a la retirada del sistema hasta en un 35%, como dolor perineal incoercible, erosión e infección (3-13%) y rotura o migración de la columna (252).

Los factores de riesgo que se acocian a las complicaciones son la RT previa, la severidad de la IU y la curva de aprendizaje (Moreno Sierra, Romano et al. 2006).

- **REMEEEX®**

El Remeex® (REgulator MEcánico EXterno) (Neomedic©, Terrassa, Barcelona, España) es un sistema fabricado en España. Fue diseñado originalmente para el tratamiento de la IUE femenina (especialmente recomendado en aquellos casos en los que han fracasado cirugías previas).

Sousa lo introdujo en el año 2003 para el tratamiento de la IUE en el varón (308).

El dispositivo consta de una malla de prolene suburetral (de 3 cm x 4 cm) conectada a través de dos hilos de tracción de prolene que se conectan a un regulador subcutáneo, denominado Varitensor (de 1 cm x 1 cm x 2,5 cm), que se coloca en la zona suprapúbica

a nivel de la fascia de los rectos (Figura 38) y que se puede ajustar con un manipulador externo, permitiendo así su reajuste (309). Este sistema permite el reajuste en la mañana del primer día del postoperatorio rellenando la vejiga con 250-300 ml de suero salino a través de la sonda vesical. Se invita al paciente a levantarse y se le indica que realice maniobras de Valsalva (tos) y todos aquellos movimientos que habitualmente le producían pérdidas de orina. Si persiste la incontinencia, se dan cuatro vueltas completas en el sentido de las agujas del reloj con el manipulador externo. Si el paciente está todavía incontinente, se dan vueltas adicionales al manipulador hasta que la pérdida de orina desaparezca (308).

La vía empleada para su colocación es la retropúbica, de forma similar al sistema Argus.

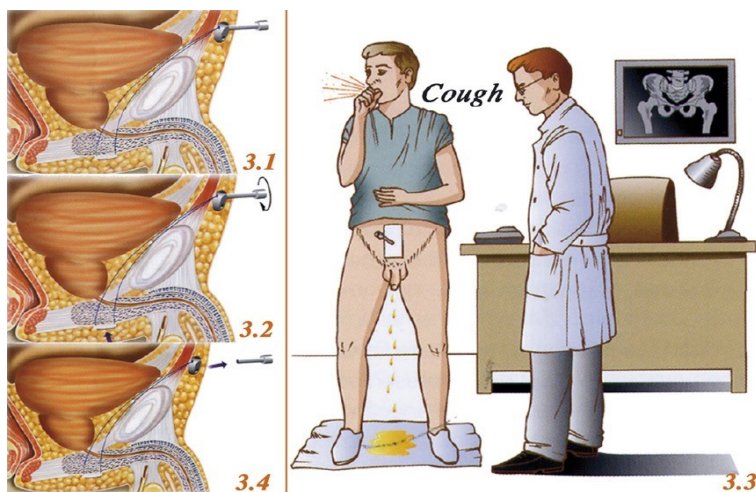


Figura 38. Sling ajustable Remeex, se observa el varitensor fijado a la prótesis listo para ajustar la tensión (308).

Se consiguen unas tasas de continencia que varían del 64-83%, siendo necesarios los reajustes en más de dos tercios de los pacientes, ya que la continencia se va perdiendo de forma progresiva. Este hecho puede suponer un problema tanto para el paciente como para el médico implicado en el seguimiento de este, de hecho en la literatura hay casos recogidos de retirada del dispositivo por desmotivación y cansancio del paciente (309).

Las complicaciones son poco frecuentes, varían del 6-11% y son similares a las del Argus porque tienen la misma vía de implantación. La perforación vesical, que se

produjo en un 10%, es la complicación intraoperatoria más frecuente y se resuelve en el mismo acto reinsertando la agujas (252).

La retirada del Remeex se produce hasta en un 11% de los pacientes por infección y erosión uretral o vesical.

Con este dispositivo los datos de la literatura son más limitados con menor número de pacientes y menor seguimiento. Tampoco se disponen de datos sobre los resultados de cirugías de rescate.

- **ATOMS®**

El ATOMS® (Adjustable Transobturator Male System) (Agency for Medical Innovations. A.M.I.©, Feldkirch, Austria) es una prótesis de reciente aparición, cuyo diseño se debe a Bauer. Consta de una malla suburetral con almohadilla ajustable mediante inyección de suero fisiológico a través de un puerto autosellable que se coloca a nivel suprapúbico (figura 39) (310). Se implanta via transobturatriz.

Existe una nueva modificación que consiste en implantar el puerto autosellable en el escroto, lo cual acorta el tiempo quirúrgico.

Una de sus principales ventajas es que no requiere la disección y liberación completa de la uretra, colocándose y anudándose la almohadilla gracias a unos hilos de prolene sobre el músculo bulboesposjoso (que es preservado) al nivel de la uretra bulbar (311).



Figura 39. Sistema ajustable ATOMS a través de un puerto autosellable que se coloca en la zona suprapúbica (véase la radiografía), (252).

Los datos en la literatura sobre su eficacia y complicaciones son más escasos todavía que con el Remeex, con pocos pacientes y un seguimiento corto (252).

La tasa de éxito (pacientes secos) publicada por Seweryn y cols en una serie de 38 pacientes con IUE leve-moderada-severa (incluían casos radiados y con cirugía previa) fue del 60,5%, con una mediana de seguimiento de 16,9 meses. Los pacientes necesitaban una media de 3,97 reajustes para conseguir la continencia (310).

La complicación más frecuente fue el dolor perineal y disestesia (52,6%) que se resolvía espontáneamente a las 3 semanas. En un 10,5% de los pacientes hubo que retirar el dispositivo por infección del puerto autosellable tras un reajuste o por erosión de la uretra (1 paciente).

- **PHORBAS®**

El dispositivo Phorbas (Promedon, Córdoba, Argentina) se trata de un sistema hidráulico, similar al Atoms, que consta de dos brazos de fijación de elastómero de silicona, que permiten un ajuste primario preciso y estable, y un pad central radiopaco fabricado en espuma del mismo material (figura 40). Las guías de inserción extensibles (E-RIG) (figura 41) facilitan la colocación de los brazos de fijación, vía transorturatriz.



Figura 40. Dispositivo Phorbas.



Figura 41. Guías de inercia extensibles (E-RIG).

El sistema ejerce una coaptación en la uretra bulbar que permite elevar ligeramente la resistencia uretral para restaurar la continencia y permitir la micción normal.

La coaptación uretral es ajustable gracias a las propiedades únicas del pad sub-uretral, cuyo volumen puede ser modificado inflándolo o desinflándolo mediante métodos no invasivos en la consulta ambulatoria.

- **INVANCE®**

El InVance (American Medical Systems. A.M.S., Minnetonka, Minn, USA), es un sling no ajustable con el que se cuenta con bastante más experiencia, de hecho hay disponibles datos de más de 4 años, lo cual es el periodo de seguimiento más largo de entre todos los slings utilizados.

Fue diseñado por Comiter en el año 2002 (312). Consta de una malla suburetral que se implanta por vía perineal, por debajo de la uretra bulbar y que se fija bilateralmente a las ramas isquiopubianas mediante unos tornillos de titanio para lograr una compresión uretral mantenida en el tiempo (Figura 42) (Figura 43).

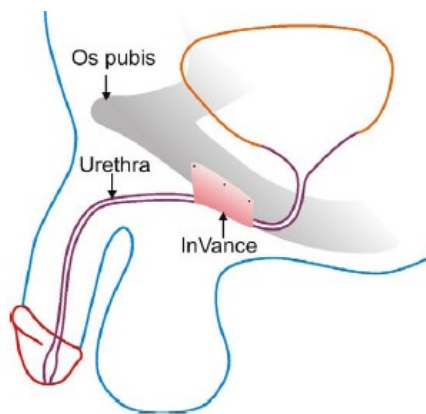


Figura 42. Sistema no ajustable InVance. En la radiografía de la pelvis se pueden observar los tornillos de titanio que anclan la malla en las ramas isquiopubianas (252).

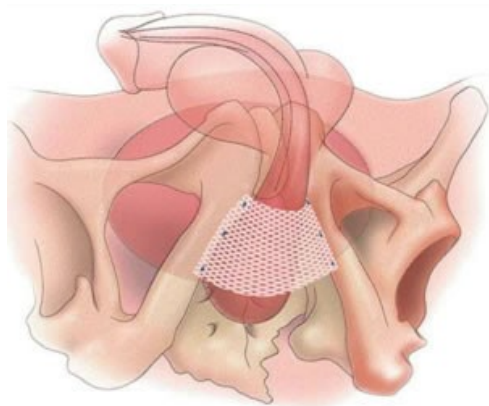


Figura 43. Anclaje del InVance a las ramas isquiopubianas (Henry G, 2014).

Las tasas de curación recogidas en la literatura varían del 40-88% (313).

En las series publicadas no hay complicaciones intraoperatorias relevantes, el efecto secundario más frecuente es el dolor perineal (76%) que al igual que los otros *slings* se autolimita sin necesidad de tratamiento, siendo necesaria la explantación por dolor incoercible en un 3% de los pacientes (314). Otras complicaciones menos frecuentes son la retención de orina (0-12%, también es transitoria, aunque en algún caso ha sido preciso una revisión quirúrgica), urgencia de novo (0-14%) e infección de la malla (2-12%, en estos casos es necesario retirar la malla). La dislocación de alguno de los tornillos, la osteítis o erosión uretral son complicaciones insuales (314).

Actualmente no se puede disponer de este Sling porque dejó de fabricarse en el año 2012.

- **ADVANCE XP®**

El AdVance (American Medical Systems. A.M.S.©, Minnetonka, Minn, USA) es otro sling no ajustable. Fue desarrollado por Rehder y Gozzi en 2005. Su propósito es reposicionar la uretra posterior y la región esfinteriana a su situación anatómica normal después de una prostatectomía radical (315). Este innovador concepto se basa en el hecho de que la prostatectomía provoca una laxitud o falta de sujeción de las estructuras de soporte del complejo esfinteriano, debido al daño directo que la cirugía causa en las fascias de soporte de dicho complejo, al acortamiento de la masa muscular de los esfínteres estriado y liso y a la lesión de la inervación esfinteriana y del suelo pélvico, dando lugar todo ello a una dislocación caudal del complejo esfinteriano (similar al mecanismo fisiopatológico de la IUE femenina) en ausencia de lesión completa del esfínter urinario. Y es que tras su correcta colocación, la posición final del AdVance es retroluminal, es decir 5-10 mm dorsal/detrás de la luz de la uretra membranosa o esfinteriana, provocando así una recolocación craneal de esas estructuras de soporte esfinterianas, lo cual produce una respuesta oclusiva del esfínter (316).

Originalmente la idea fue la de diseñar un dispositivo “no compresivo” sin anclaje óseo, que aumentara la función residual del esfínter urinario del varón con IUE tras una prostatectomía radical.

Es imprescindible, antes de colocar este *sling*, confirmar mediante uretrrocistoscopia la presencia de una buena función esfinteriana (coaptación de la luz uretral total o parcial) y una adecuada movilidad de la uretra posterior mediante el test de reposicionamiento. Para ello se debe aplicar elevación puntual en la zona del periné medio. Se comprueba la recolocación proximal y la oclusión de la uretra esfinteriana mediante la uretrrocistoscopia dinámica y durante la realización de una cistouretrografía miccional (figura 44) (316).

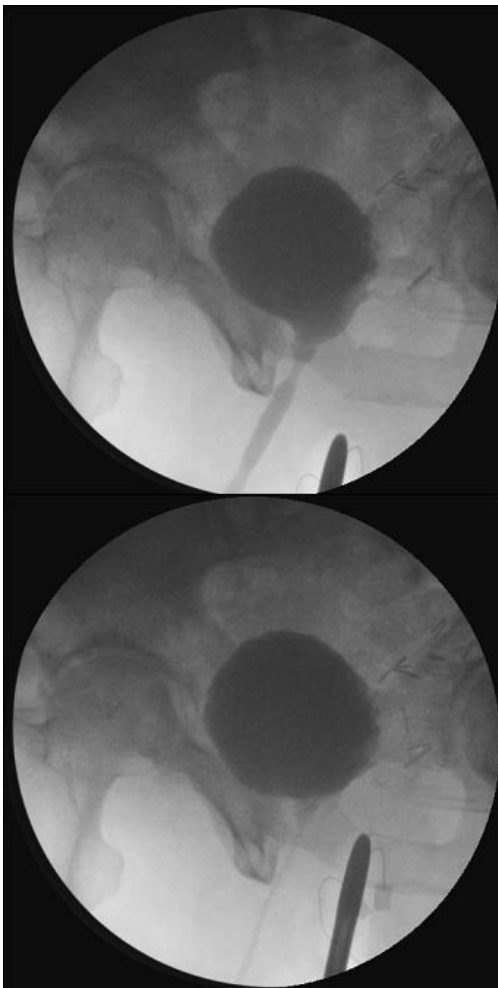


Figura 44. Recolocación proximal con compresión puntual del periné medio durante una cistouretrografía miccional (316).

El sistema consta de una malla de polipropileno con unas estructuras de autoanclaje en V que fijan los brazos de la malla en la fascia obturatriz y que se coloca vía transobturatriz (Figura 45), de forma parecida a como se hace en la mujer. Es de suma trascendencia la movilización completa del cuerpo esponjoso separándolo del cuerpo

perineal (tendón central del periné) para dejar el cabestrillo colocado en su posición adecuada y que así pueda cumplir su función de manera óptima (316).

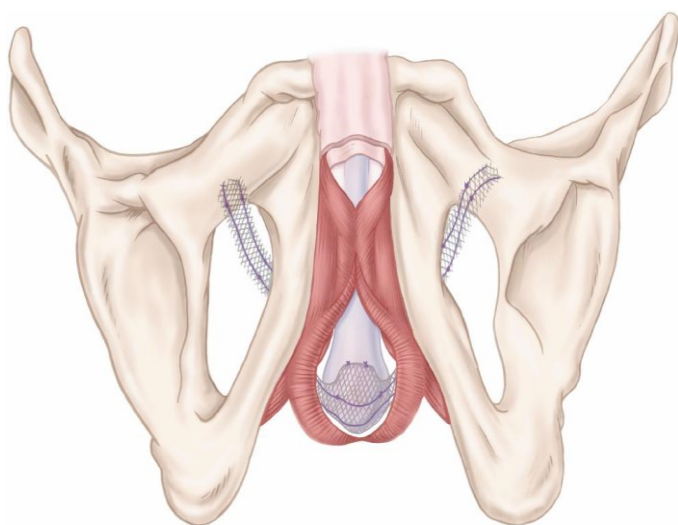


Figura 45. Sistema no ajustable ADVANCE® (252).

Las tasas de continencia publicadas varían del 76-91% y son similares a los otros slings (317).

En los estudios publicados más recientes no refieren complicaciones intraoperatorias. La RAO es la complicación más habitual hasta en un 21% de los casos y se resuelve con sonda durante 5 días. El dolor perineal (20%), al igual que en los otros slings descritos, suele autolimitarse en pocas semanas. La retirada de la malla por infección o erosión es excepcional (1%), habiendo tan solo dos casos descritos en toda la literatura (261).

- **I-STOP TOMS®**

El I-Stop Toms (CL Medical, Winchester, MA, USA) es un sistema de reciente aparición que consta de una malla de prolene de dos brazos a cada lado (Figura 46) y que se implanta vía perineal a través de la fascia obturatriz, tiene la ventaja de que el trócar de punción puede ser usado indistintamente de fuera/dentro o dentro/fuera (252).

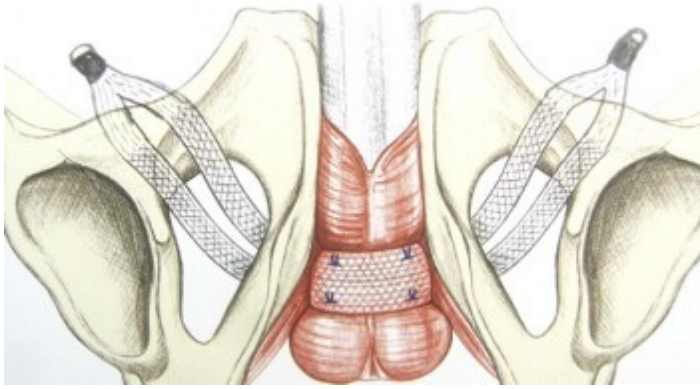


Figura 46. Sistema no ajustable I STOP TOMS® (252).

La experiencia con este dispositivo es menor y hay pocos datos en la literatura. La tasa de continencia publicada por Grise y cols fue del 59,4% (103 pacientes con un seguimiento medio de 12 meses), un 20,3% adicional requirió de menos de una compresa al día (318).

No refieren haber tenido RAO. Dos pacientes tuvieron hematoma e infección de la herida y el dolor perineal era leve y autolimitado.

- **KIM MALE SYSTEM®**

El K.I.M. (Knotless Incontinence Mesh) Male System (Neomedic, Terrassa, Barcelona, España) (Figura 47) aporta la novedad de la ausencia de nudos en la malla (Figura 48), con lo cual minimiza el riesgo de infección y erosión. Su colocación es vía transobturatriz.

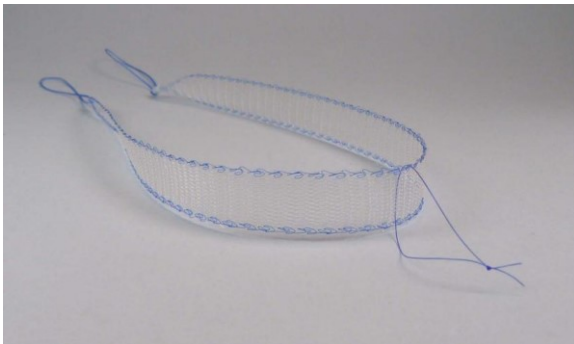


Figura 47. KIM Male System® (Neomedic©).

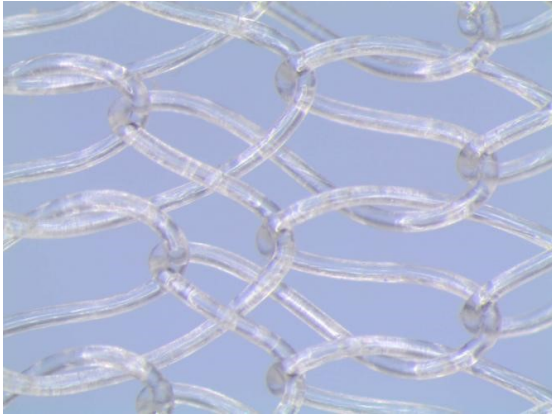


Figura 48. Ausencia de nudos de KIM Male System® (Neomedic©).

Existen otros slings disponibles como el URETEX y el sistema VIRTUE, que son de tan reciente aparición que no hay todavía datos en la literatura científica.

2.7.1.5.5. Esfinter urinario artificial

No hay duda de que el esfínter artificial, a pesar de las nuevas alternativas terapéuticas, sigue siendo el tratamiento de elección para la IUE masculina moderada a severa (NE: 2; GR: B), y es, de largo, el sistema en el que existe una mayor experiencia (con más de 40 años de uso). El esfínter AMS fue introducido en 1973 y el dispositivo actual, el AMS 800, supone la quinta generación.

Existen otros esfínteres en el mercado que han aparecido recientemente como el Flow-secure y el Zephyr pero todavía no hay datos fehacientes en la literatura.

- **AMS-800®**

El AMS-800 (American Medical Systems. A.M.S.©, Minnetonka, Minn, USA) es el esfínter más utilizado. Cuenta con series tan amplias y tantos años de seguimiento que, por el momento, las comparaciones estadísticas válidas con las otras alternativas terapéuticas resultan imposibles, por lo que ningún otro dispositivo ha demostrado ser más eficaz (297).

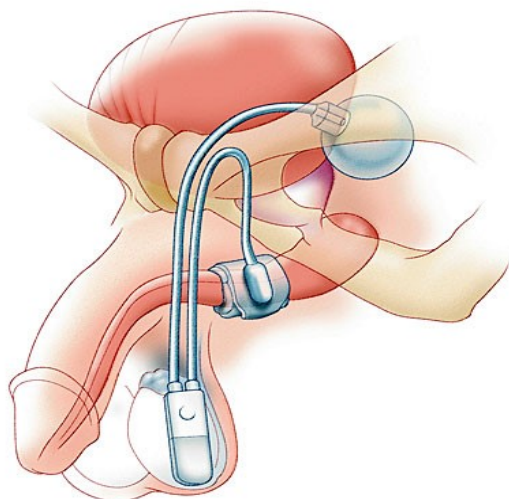


Figura 49. Esfínter urinario artificial AMS-800 (252).

El esfínter, que se puede implantar por vía perineal o transescrotal, está formado por tres componentes (Figura 49):

- Un reservorio de presión (60-80 cm H₂O), que se aloja en el espacio paravesical.
- Un manguito uretral (se dispone de varios diámetros), que se coloca alrededor del cuello vesical o de la uretra.
- Una bomba de control, que se aloja en el escroto.

Los tres componentes están comunicados entre sí por un sistema de tubos que transmiten la presión de oclusión desde el reservorio al manguito. El paciente para poder orinar ha de accionar la bomba de control escrotal para vaciar el manguito que está ocluyendo la uretra, luego automáticamente y de forma progresiva el manguito vuelve a llenarse completamente (252).

Las tasas de curación son las más altas comparadas con las otras alternativas, cercanas al 90% (44-90%) (319).

Su principal inconveniente es el porcentaje de revisiones quirúrgicas que puede alcanzar el 45% a los 5 años y el 60% a los 10 años. Los principales motivos de revisión y retirada del implante son (252):

- Fallo de cualquiera de los tres componentes del sistema, que oscila del 8-52%, ya sea por una perforación inadvertida durante la cirugía, por la introducción de burbujas u otro material o por la incurvación excesiva del tubo de conexión.
- La infección o erosión del implante, que varía de 0 a 26%: la infección se suele producir en el primer año en la mayoría de los pacientes (66%).
- La atrofia uretral, debido a la isquemia por una presión de oclusión elevada y mantenida en el tiempo: se produce en un 3 a 9% de los pacientes. Para reducir la incidencia de la atrofia se ha propuesto utilizar los balones de menor presión y desactivar el esfínter durante la noche.
- Otras complicaciones menos frecuentes: divertículo uretral, migración a distancia de cualquiera de los componentes.

Los factores de riesgo que se han identificado con la aparición de complicaciones con este sistema han sido la radioterapia, cirugía previa uretral, experiencia del cirujano, patología neurológica concomitante y manejo inadecuado de la prótesis (320). La técnica transescrotal o la utilización de un doble manguito no han conseguido mejorar los resultados de la técnica estándar.

- **FLOWSECURE™**

El FlowSecure (Sphinx Medical, Bellshill, Reino Unido) es un esfínter que fue concebido por los profesores Craggs y Mundy en 1986 modificando algunos elementos del AMS-800 (Figura 50) (Figura 51):

- Una bomba de control escrotal con un puerto autosellable para ajustar la presión de oclusión a las necesidades individuales del paciente (inyectando suero fisiológico en el sistema) sin necesidad de intervención.
- Un manguito más adaptable a la uretra con menor probabilidad de erosión o perforación.
- La introducción de un reservorio adicional sensible a aumento de presión intraabdominal, que transmite esos incrementos directamente al manguito.

- La prótesis está confeccionada en una sola pieza para facilitar la técnica quirúrgica y disminuir la incidencia de fallos mecánicos.

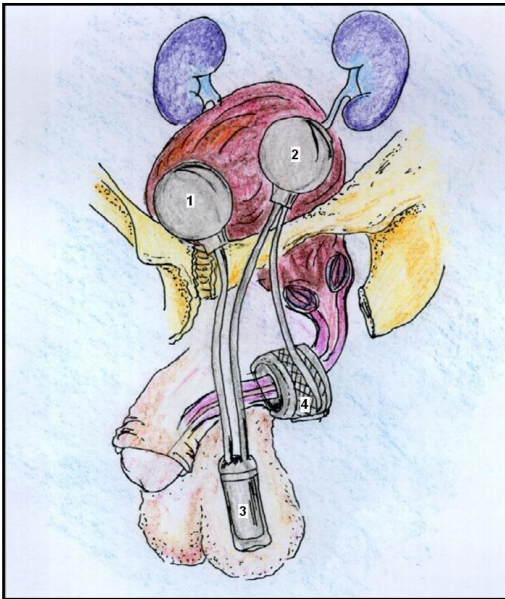


Figura 50. Esfínter urinario artificial Flowsecure. 1) Reservorio regulador de la presión basal. 2) Reservorio de asistencia al estrés. 3) Bomba de control con puerto autosellable en la base. 4) Manguito uretral (252).

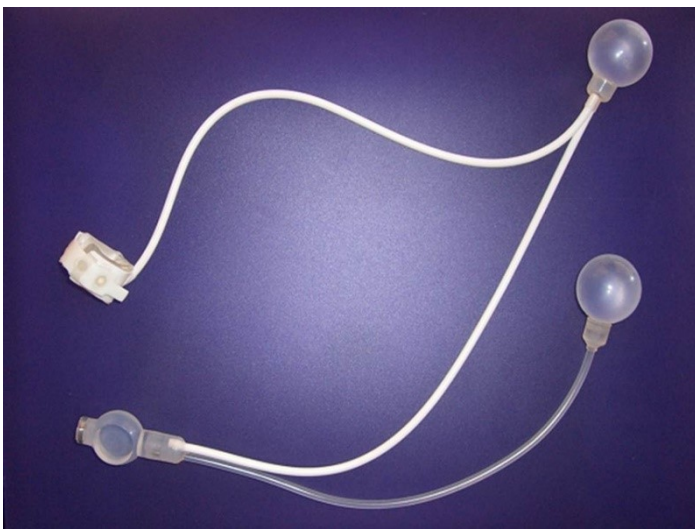


Figura 51. Flowsecure (Presurgy).

En condiciones basales, el reservorio regulador ejerce una presión de oclusión constante que no suele superar los 60 cmH₂O, lo que es suficiente para mantener la continencia en reposo sin provocar daño tisular. Cuando aumenta la presión intraabdominal, por ejemplo al toser, esta se transmite en milisegundos al reservorio de

asistencia al estrés, y de él al manguito, evitando así la incontinencia por el esfuerzo. En cuanto cede la presión intraabdominal, el manguito se desinfla hasta la presión basal mantenida por el reservorio regulador (321).

Las tasas de continencia son equiparables al del AMS-800 pero todavía no se disponen de suficientes datos en la literatura científica.

- **ZEPHYR®**

El Zephyr ZSI 375 (Zephyr Surgical Implants. Z.S.I., Ginebra, Suiza) es un nuevo prototipo de esfínter urinario artificial. Se trata de otra modificación del esfínter AMS-800 que consta de dos componentes que están integrados en una sola pieza (Figura 52): el manguito uretral y la bomba de control escrotal que lleva integrado el reservorio de presión, lo que simplifica aún más el procedimiento quirúrgico (Figura 53).



Figura 52. Esfínter urinario artificial ZEPHYR ZSI 375®.

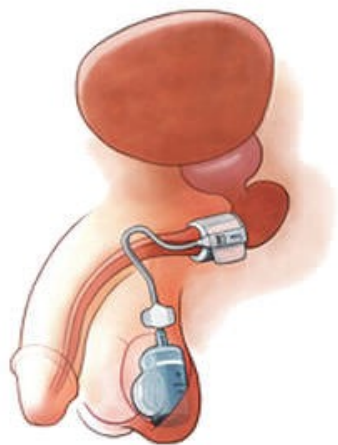


Figura 53. Ilustración del esfínter urinario artificial ZSI 375®.

En la actualidad no se disponen de datos suficientes sobre la tasa de continencia ni de seguimiento como para poder recomendar su uso.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.HIPÓTESIS

Factores relacionados con el paciente, la enfermedad y el dispositivo utilizado podrían influir en los resultados del tratamiento de la incontinencia urinaria masculina después de la radioterapia.

2.OBJETIVOS

1.Conocer los resultados del tratamiento de la incontinencia urinaria masculina en pacientes que han recibido radioterapia para el tratamiento del cáncer de próstata.

2.Investigar la influencia de los factores relacionados con el paciente, el tumor prostático, el tiempo de evolución de la incontinencia y los dispositivos utilizados en los resultados del tratamiento de la incontinencia urinaria masculina posterior a la radioterapia.

III.MATERIAL Y MÉTODO

1.Generalidades

Se realiza un estudio multicéntrico observacional de carácter retrospectivo. Se revisaron historiales clínicos de 226 pacientes tratados con radioterapia (RT) coadyuvante a prostatectomía radical por cáncer de próstata órgano-confinado.

El estudio es presentado al Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Complejo Asistencial de Ávila.

Los pacientes fueron atendidos en la Clínica Urológica Plaza España (Salamanca), Hospital General Santísima Trinidad (Salamanca), Hospital Universitario de Salamanca, Hospital Universitario de Canarias (Tenerife), Hospital de Monforte de Lemos (Lugo), Complejo Asistencial Universitario de León, Complejo Asistencial Universitario de Palencia.

A partir de la información contenida en los historiales clínicos, se elaboraron los cuadernos de recogida de datos, a partir de los cuales se elabora un documento electrónico Excel que contiene las variables estudiadas. Los datos son analizados con un paquete estadístico NCSS277/GESS2007.

2.Instalaciones

Es un estudio realizado por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

La recolección de datos se lleva a cabo sobre la documentación clínica del Grupo de Investigación.

El Grupo de Investigación tiene su sede en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca, Avda. Alfonso X El Sabio s/n. 37007 Salamanca.

3.Método

3.1.Selección muestral

La selección muestral se obtiene de los pacientes tratados por cáncer de próstata órgano-confinado (CPOC) en los centros asistenciales mencionados tomando como referencia la fecha de diciembre de 2017 y seleccionando secuencialmente de forma sucesiva y retrospectiva a todos los pacientes tratados hasta obtener un tamaño muestral adecuado.

3.2.Diseño

Se trata de un estudio retrospectivo observacional. En los pacientes en las que se diagnostica cáncer de próstata, son informados del carácter maligno, pero con posibilidades de curación de su enfermedad. Se les informa de las posibilidades terapéuticas: cirugía, radioterapia externa, braquiterapia, crioterapia, entre otras. Además, se le informa también de la posibilidad de vigilancia activa y del tratamiento hormonal. Se les informa que sus datos clínicos pueden ser susceptibles de ser utilizados para realizar estudios clínicos en grupos de investigación multidisciplinarios. Se les explica que sus datos serán controlados y utilizados para estudios clínicos cumpliendo las leyes vigentes, incluida la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, publicada en BOE número 159, de 04/07/2007, con referencia BOE-A-2007-12945, y última actualización del 02/06/2011. Todos los pacientes firman el consentimiento de aceptación de permiso para que sean utilizados dichos datos.

Posteriormente, en la muestra seleccionada, se indica el tratamiento con prostatectomía radical y radioterapia externa coadyuvante. Los pacientes firman previamente el consentimiento informado.

3.3.Grupos de estudio

Se distinguieron dos grupos:

Grupo A (GA, n=137): Pacientes que después de la corrección quirúrgica de la incontinencia urinaria de esfuerzo secundaria a la prostatectomía radical más radioterapia externa adyuvante o de rescate por CPOC tienen resultado exitoso de la corrección de la continencia.

Grupo B (GB, n=89): Pacientes que después de la corrección quirúrgica de la incontinencia urinaria de esfuerzo secundaria a la prostatectomía radical más radioterapia externa adyuvante o de rescate por CPOC tienen resultado de fracaso de la corrección de la continencia.

Se distinguen dos subgrupos en el control evolutivo al año de la intervención correctora de la incontinencia urinaria.

Subgrupo “éxito”: al año continúan con continencia urinaria o la consiguen.

Subgrupo “fracaso”: al año continúan con incontinencia urinaria o recidiva la que presentaban.

3.4. Variables estudiadas

1.-Edad del paciente.

2.-Variables antropométricas: Peso y talla expresados como índice de masa corporal (IMC) según la fórmula

$$\text{IMC} = \frac{\text{peso}(kg)}{\text{altura}^2(m)}$$

3.-PSA.

4.-TNM. Para facilitar el análisis cuantitativo, se codificó el TNM clínico o prequirúrgico como sigue: 1-cT2a, 2 – cT2b, 3 – cT2c, 4 – cT3a, 5 – cT3b.

Se siguió la Guía Europea de Urología para la clasificación TNM como sigue (4):

- TX-El tumor primario no puede ser evaluado.
- T0 No hay evidencia de tumor primario.
- T1 Tumor clínicamente inaparente, no es palpable.
 - T1a Tumor incidental histológico que se encuentra en \leq del 5% del tejido resecado.
 - T1b Tumor incidental histológico que se encuentra en $>$ del 5% del tejido resecado.
 - T1c Tumor identificado por biopsia con aguja (por ejemplo, la realizada por elevación de antígeno prostático específico [PSA])
- T2 Tumor que es palpable y confinado al interior de la próstata.
 - T2a Tumor afecta a la mitad de un lóbulo o menos.
 - T2b Tumor afecta a más de la mitad de un lóbulo pero no a los dos lóbulos.
 - T2c Tumor afecta a ambos lóbulos.
- T3 Tumor se extiende a través de la cápsula prostática.
 - T3a Extensión extracapsular unilateral o bilateral.
 - T3b Tumor invade las vesículas seminales.
- T4 Tumor está fijo o invade estructuras adyacentes distintas a las vesículas seminales: esfínter externo, recto, músculos elevadores del ano y/o pared pelviana.

- 5.-Score Gleason de la biopsia diagnóstica.
- 6-Volumen prostático.
- 7.-Tiempo de control evolutivo/seguimiento en días.
- 8.-Diagnósticos secundarios médicos.
- 9-Antecedentes quirúrgicos.
- 10-Tratamientos concomitantes.
- 11.-Tipo de dispositivo utilizado para corregir la incontinencia urinaria: Cinta suburetral transobturatriz (TOT), cinta suburetral regulable a nivel infrauretral (ATOMS® O PHORBAS®), o cinta suburetral regulable a nivel suprapúbico (REMEEEX®).

Respecto a la incontinencia urinaria, se distingue de forma rigurosa la dicotomía: Perfecta continencia urinaria frente a cualquier grado y tipo de incontinencia urinaria.

La gradación de la incontinencia urinaria se solicitó como volumen de orina perdida con Pad test o equivalente:

LEVE: $\leq 100\text{g}/24$ horas (IUL)

MODERADA: $100\text{-}400\text{g}/24$ horas (IUM)

SEVERA: $\geq 400\text{g}/24$ horas (IUS).

4.Consentimientos informados

Todos los pacientes atendidos por los especialistas que colaboran en con el Grupo de Investigación a nivel científico, en régimen de asistencia sanitaria pública o privada/concertada, al incluir a un paciente en la base de datos, firman el consentimiento informado para que se pueda usar la información clínica relativa a su proceso con fines estrictamente científicos y de investigación y siempre respetando el carácter confidencial de dicha información, Legislación específica por Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo y cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica del Ministerio de Sanidad y Consumo y de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.

Las garantías, derechos y circunstancias concernientes a todo lo relacionado con los sujetos participantes en la presente investigación, cumplen los requisitos recogidos en la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica en España, que es una Ley consolidada cuya última actualización data de 2 de junio de 2011 (322).

5. Análisis estadístico

Se analizan los resultados con estadística descriptiva, t de Student, Chi², test exacto de Fisher, análisis de la varianza ANOVA (con test de Scheffe's para muestras normales y Kruskal Wallis para otras distribuciones), estudios de correlación de Pearson y Spearman, análisis multivariante.

El análisis se realizó mediante la calculadora estadística automática NSSS2006/GESS2007 y mediante la calculadora estadística online Pearson Product Moment Correlation - Ungrouped Data. Servidor 'Herman Ole Andreas Wold' @ wold.wessa.net. Servidor 'Gwilym Jenkins' @ jenkins.wessa.net. Servidor 'George Udny Yule' @ yule.wessa.net. Servidor Gertrude Mary Cox@cox.wessa.net. Se aceptó una significación estadística para $p < 0,05$.

6. Conflicto de intereses

El estudio se lleva a cabo sin presentar conflicto de intereses: Los investigadores no fueron incentivados. No se realizaron tratamientos adicionales, pruebas adicionales o gastos adicionales a los ordinarios del proceso presentado por los pacientes según los estándares de Guías de Buena Práctica Clínica y Guía de la Asociación Europea de Urología. Los gastos originados por el procesamiento de los datos y la logística fueron soportados por el Grupo de Investigación tutelado en el Programa de Doctorado de Cirugía y Odontología con vínculos con APFIEQ-CyL (Asociación para la Promoción de la Formación e Investigación en Especialidades Quirúrgicas en Castilla y León) a su vez relacionada con el Departamento de Cirugía de la Universidad de Salamanca.

IV. RESULTADOS

1.Edad.

1.01.Edad en la muestra general y grupos GA y GB.

La Edad media fue 69.28 años, SD 5.07, mediana 70, rango 59-82 (figura xxx).

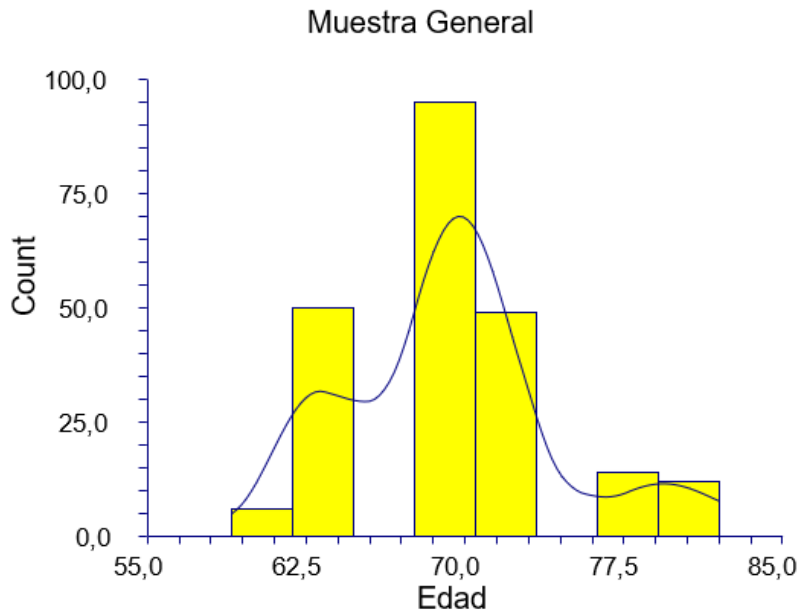


Figura 54. Distribución de la Edad en la muestra general.

La tabla 17 y las figuras 54 y 55 muestran la Edad en los grupos. La Edad en la muestra general fue inferior en el grupo GA ($p=0,0002$).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GA	68.02	4.09	68	63-81
GB	71.22	5.78	71	59-82

Tabla 17. Edad en grupos GA y GB

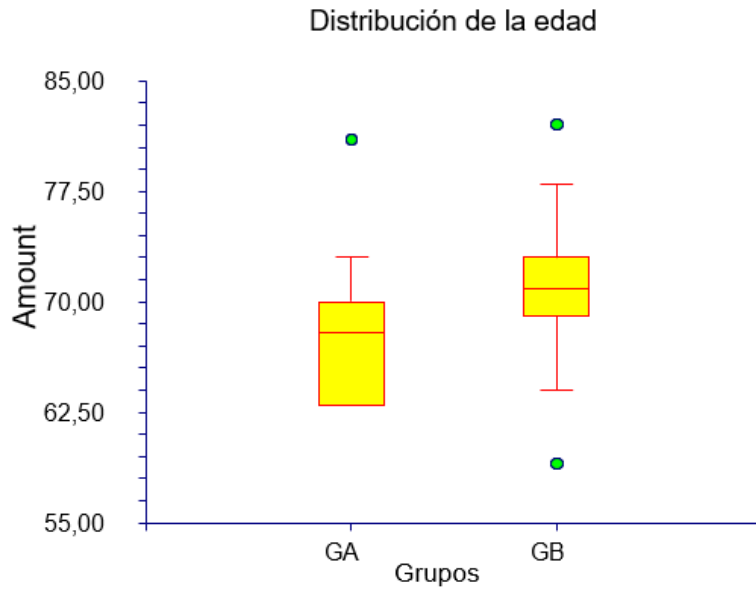


Figura 55. Distribución de la Edad en los grupos GA y GB.

1.02. Edad en grupos GA éxito y GA fracaso.

La Edad media fue 68.02 años, SD 4.09, mediana 68, rango 63-81 (figura 56).

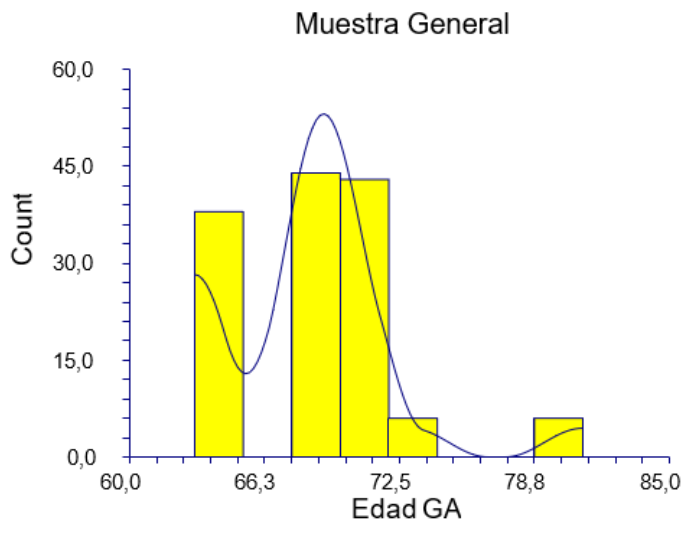


Figura 56. Distribución de la Edad en la muestra general del grupo GA.

La tabla 18 y las figuras 56 y 57 muestran la Edad en los grupos. La Edad en el grupo GA, fue inferior en el grupo éxito ($p=0,0001$).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GA éxito	67.43	3.07	68	63-73
GA fracaso	81	0.73	80	80-81

Tabla 18. Edad en grupos GA éxito y GA fracaso.

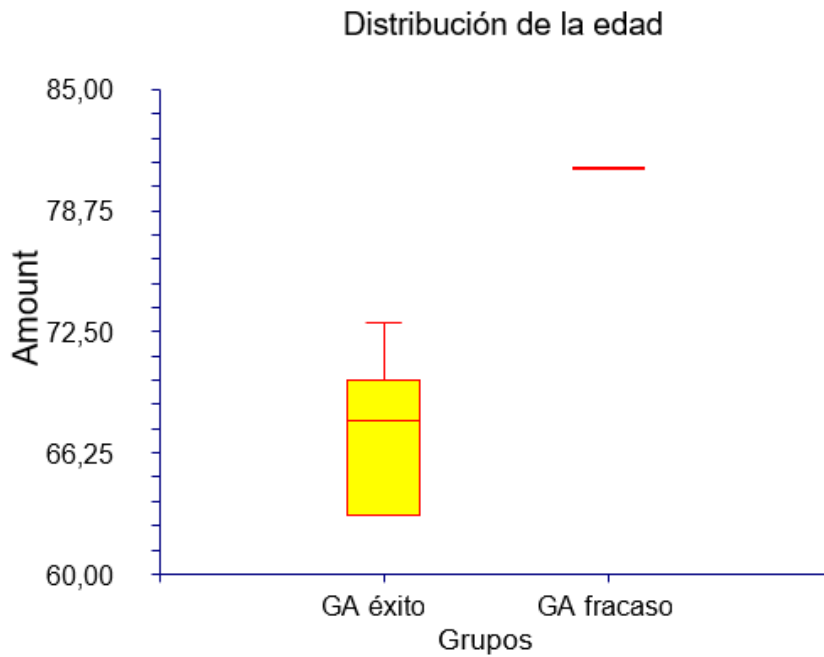


Figura 57. Distribución de la Edad entre los grupos GA éxito y GA fracaso.

1.03.Edad en grupos GB éxito y GB fracaso.

La Edad media fue 71.22 años, SD 5.78, mediana 71, rango 59-82 (figura xxx).

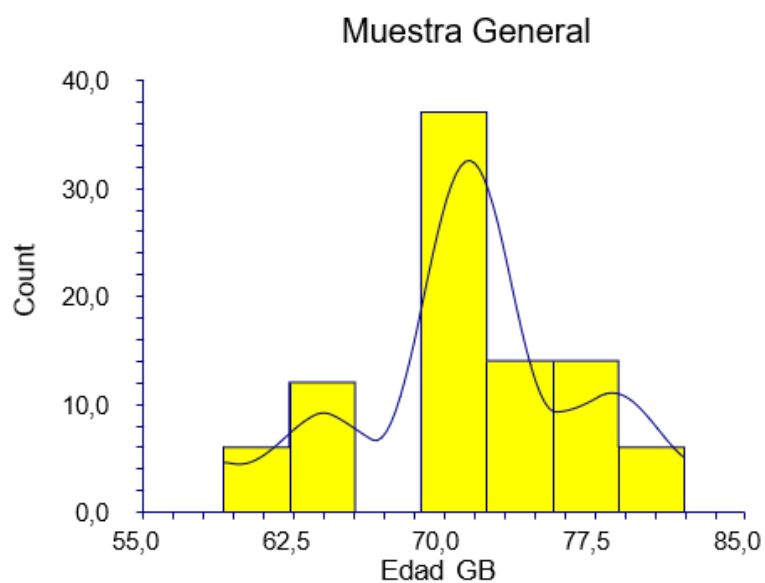


Figura 58. Distribución de la Edad en la muestra general de GB.

La tabla 19 y las figuras 58 y 59 muestran la Edad en los grupos. La Edad en el grupo GB, no hubo diferencias entre éxito y fracaso ($p=0,5886$).

Grupo	Edad media	Sd	Mediana	Rango
GB éxito	71.52	3.93	71	64-78
GB fracaso	70.84	7.56	71	59-82

Tabla 19. Edad en grupos GB éxito y GB fracaso.

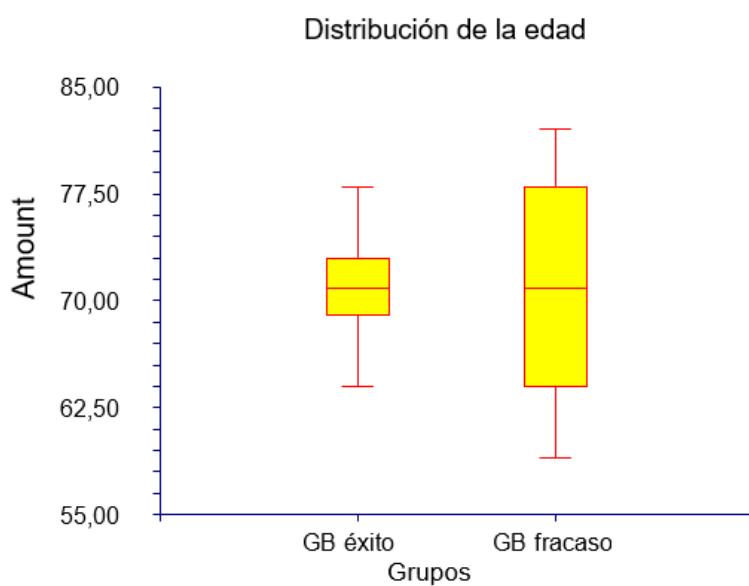


Figura 59. Distribución de la Edad entre GB éxito y GB fracaso.

2.PSA.

2.01.PSA en la muestra general y grupos GA y GB.

La media del PSA fue 4.40, SD 5.22, mediana 3.21, rango 0.003-22 (figura xxx).

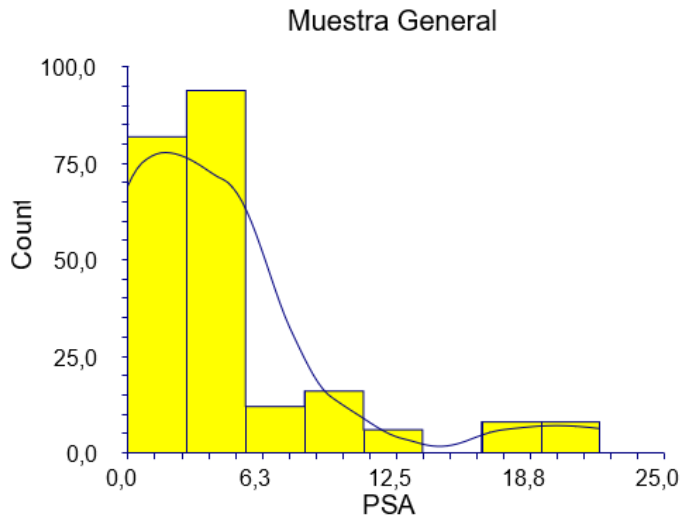


Figura 60. Distribución del PSA en la muestra general.

La tabla 20 y las figuras 60 y 61 muestran el PSA en los grupos. El PSA en la muestra general fue inferior en el grupo GA ($p=0,0001$).

Grupo	PSA media	Sd	Mediana	Rango
GA	2.68	2.12	3.21	0.003-5.2
GB	7.04	7.14	6	0.003-22

Tabla 20. PSA en grupos GA y GB

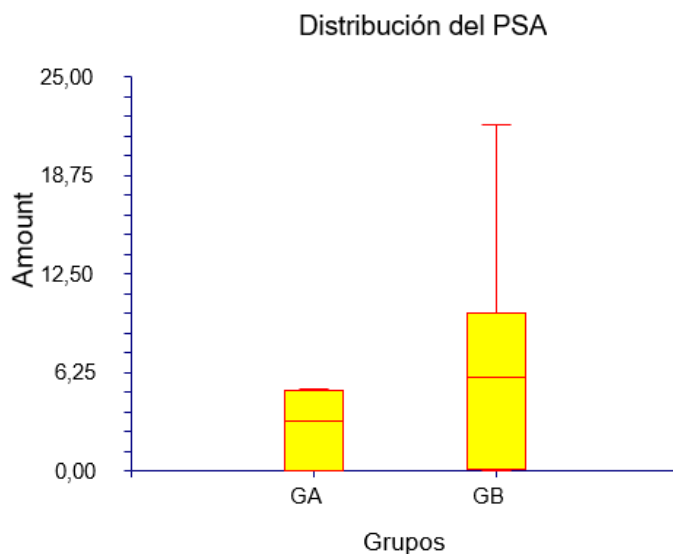


Figura 61. Distribución del PSA en grupos GA y GB.

2.02.PSA en grupos GA éxito y GA fracaso.

La media del PSA fue 2.68, SD 2.12, mediana 3.21, rango 0.003-5.2 (figura xxx).

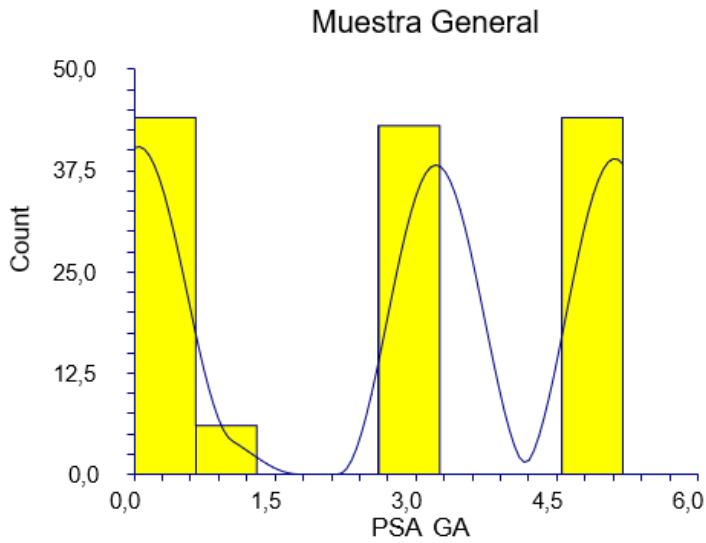


Figura 62. Distribución del PSA en la muestra general del grupo GA.

La tabla 21 y las figuras 62 y 63 muestran el PSA en los grupos. El PSA en el grupo GA, fue inferior en el grupo fracaso ($p=0,0192$).

Grupo	PSA media	Sd	Mediana	Rango
GA éxito	2.77	2.12	3.21	0.003-5.2
GA fracaso	0.71	0.10	0.70	0.70-0.71

Tabla 21. PSA en grupos GA éxito y GA fracaso.

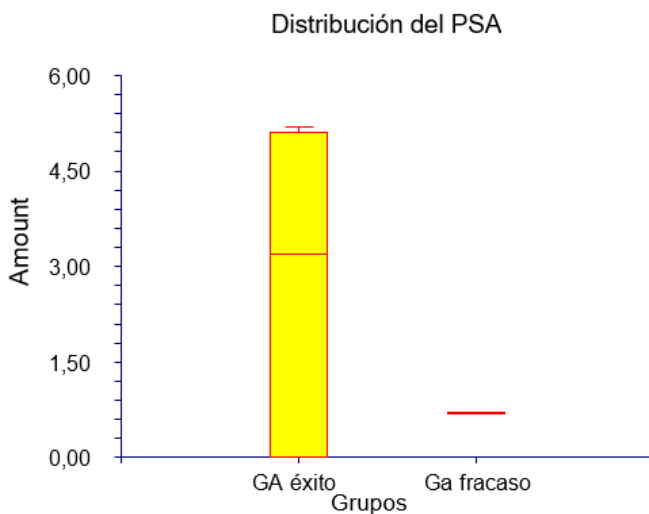


Figura 63. Distribución del PSA en lo grupos GA éxito y GA fracaso.

2.03.PSA en grupos GB éxito y GB fracaso.

La media del PSA fue 7.04, SD 7.14, mediana 6, rango 0.003-22 (figura xxx).

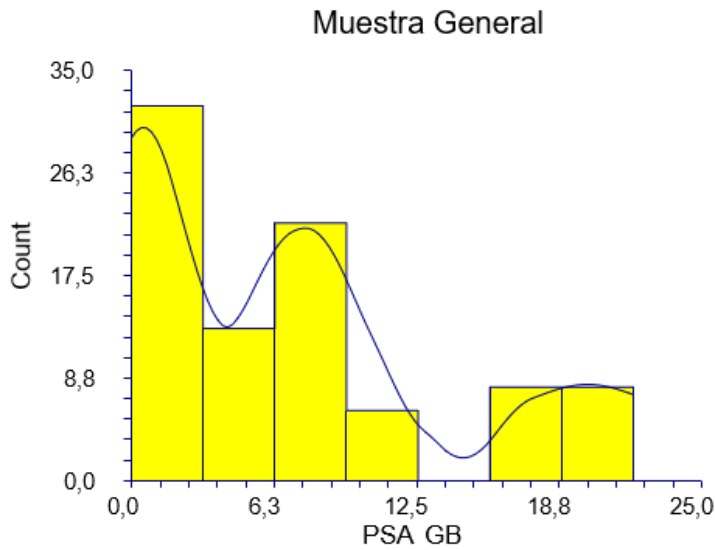


Figura 64. Distribución del PSA en la muestra general en el grupo GB.

La tabla 22 y las figuras 64 y 65 muestran el PSA en los grupos. El PSA en el grupo GB, fue inferior en el grupo éxito ($p=0,0465$).

Grupo	PSA media	Sd	Mediana	Rango
GB éxito	5.71	6.53	0.83	0.003-18
GB fracaso	8.75	7.61	6.3	0.003-22

Tabla 22. PSA en grupos GB éxito y GB fracaso.

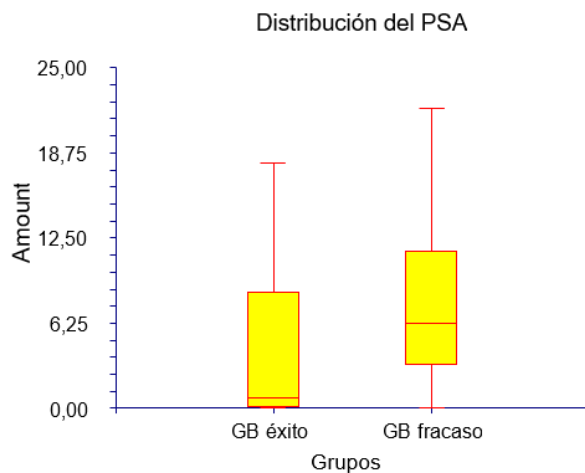


Figura 65. Distribución del PSA entre GB éxito y GB fracaso.

3.IMC.

3.01.IMC en la muestra general y grupos GA y GB.

La media del IMC fue 26.88 Kg/m², SD 3.21, mediana 28.04, rango 20.2-31.99 (figura xxx).

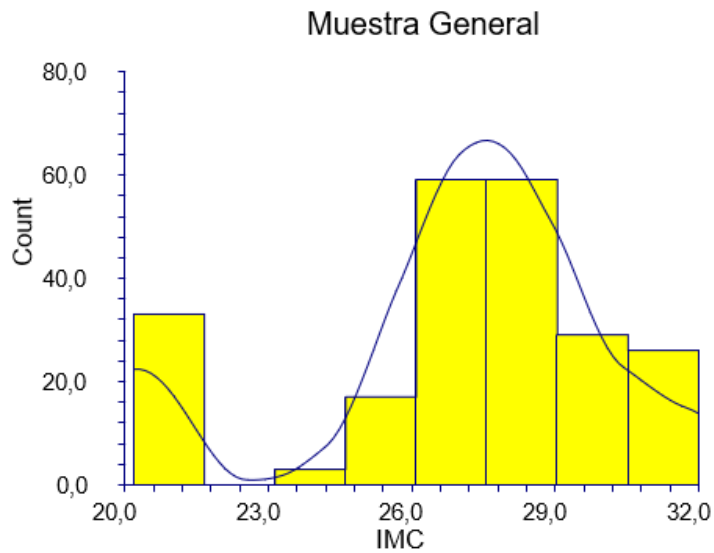


Figura 66. Distribución del IMC en la muestra general.

La tabla 23 y las figuras 66 y 67 muestran el IMC en los grupos. El IMC en la muestra general, no hubo diferencias ($p=0,1830$).

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
GA	26.65	2.80	28.04	20.2-29.38
GB	27.24	3.74	27.34	20.2-31.99

Tabla 23. IMC en grupos GA y GB

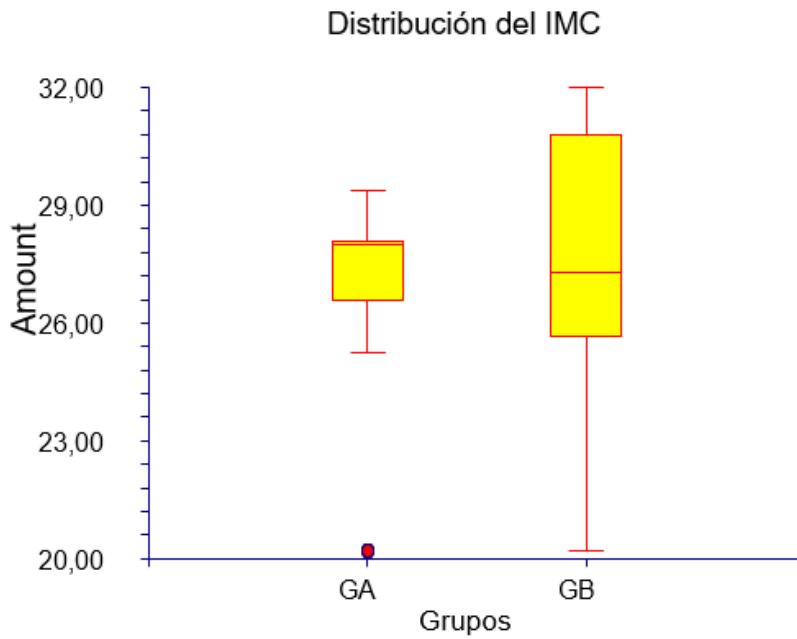


Figura 67. Distribución del IMC en los grupos GA y GB.

3.02. IMC en grupos GA éxito y GA fracaso.

La media del IMC fue 26.65, SD 2.80, mediana 28.04, rango 20.2-29.38 (figura xxx).

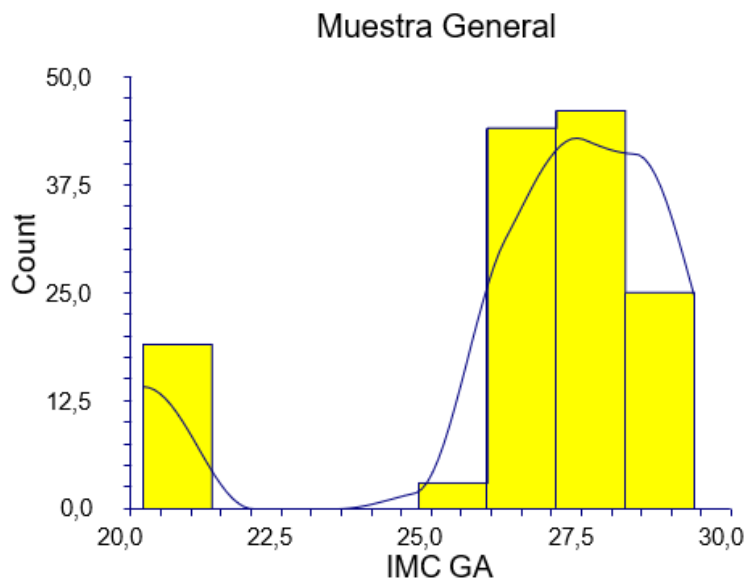


Figura 68. Distribución del IMC en la muestra general del grupo GA.

La tabla 23 y las figuras 68 y 69 muestran el IMC en los grupos. El IMC en el grupo GA, no hubo diferencias ($p=0,123201$).

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
GA éxito	26.58	2.83	26.56	20.2-29.38
GA fracaso	28.38	0.37	28.38	28.04-28.73

Tabla 23. IMC en grupos GA éxito y GA fracaso.

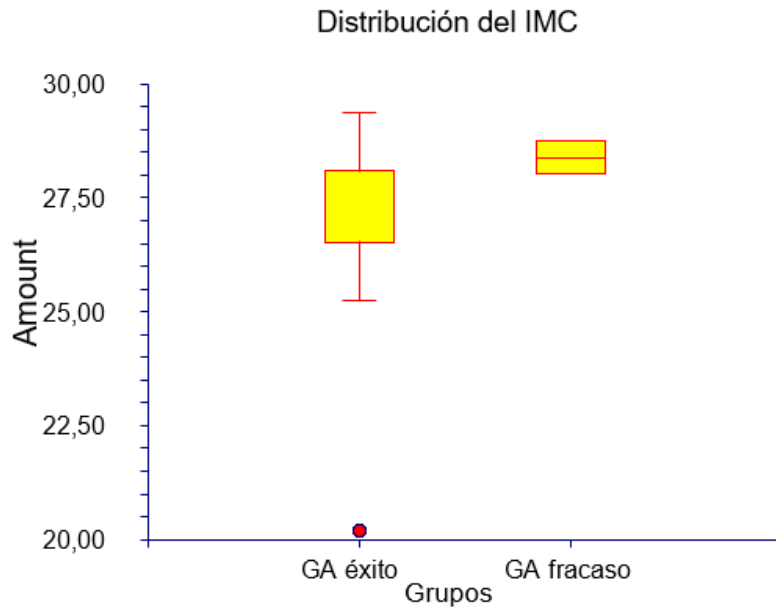


Figura 69. Distribución del IMC en los grupos GA éxito y GA fracaso.

3.03. IMC en grupos GB éxito y GB fracaso.

La media del IMC fue 27.16 kg/m², SD 3.66, mediana 27.34, rango 20.2-31.99 (figura xxx).

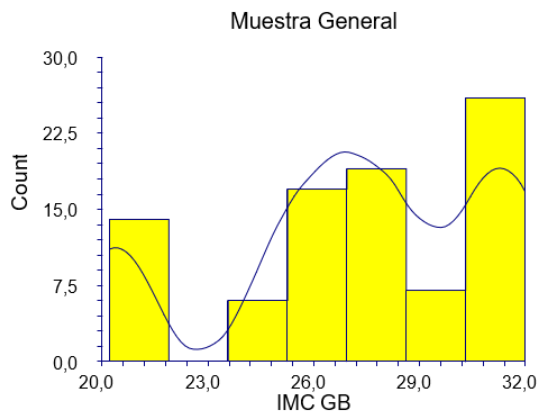


Figura 70. Distribución del IMC en la muestra general del grupo GB.

La tabla 24 y las figuras 70 y 71 muestran el IMC en los grupos. El IMC en el grupo GB, no hubo diferencias ($p=0.2616$).

Grupo	IMC media	Sd	Mediana	Rango
GB éxito	27.24	3.74	27.34	20.2-30.1
GB fracaso	27.63	3.44	28.04	21.3-31.99

Tabla 24. IMC en grupos GB éxito y GB fracaso.

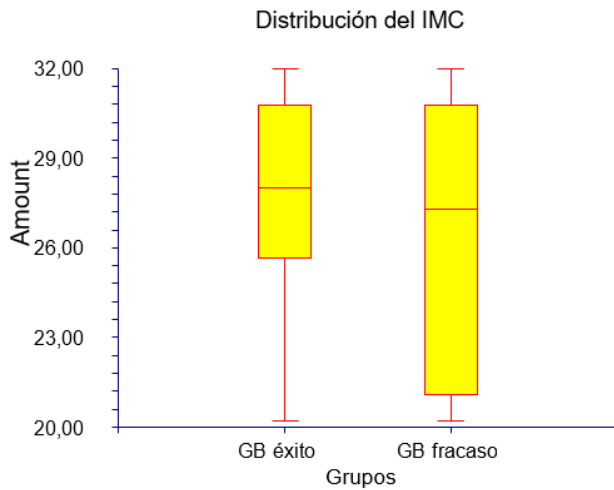


Figura 71. Distribución del IMC en los grupos GB éxito y GB fracaso.

4.TNM.

4.01.TNM en la muestra general y grupos GA y GB.

La media del TNM fue 2.84, SD 1.34, mediana 3, rango 1-5 (figura xxx).

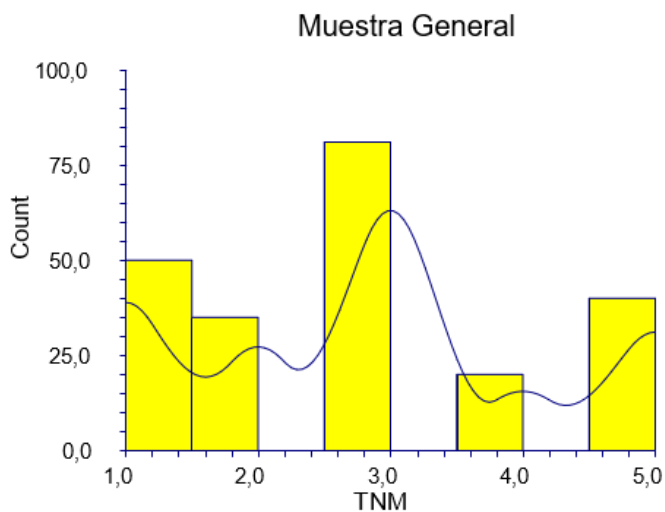


Figura 72. Distribución del TNM en la muestra general.

La tabla 25 y las figuras 72 y 73 muestran el TNM en los grupos. El TNM en la muestra general fue inferior en el grupo GA ($p=0.0001$).

Grupo	TNM media	Sd	Mediana	Rango
GA	2.38	0.80	3	1-3
GB	3.55	1.67	4	1-5

Tabla 25. TNM en grupos GA y GB

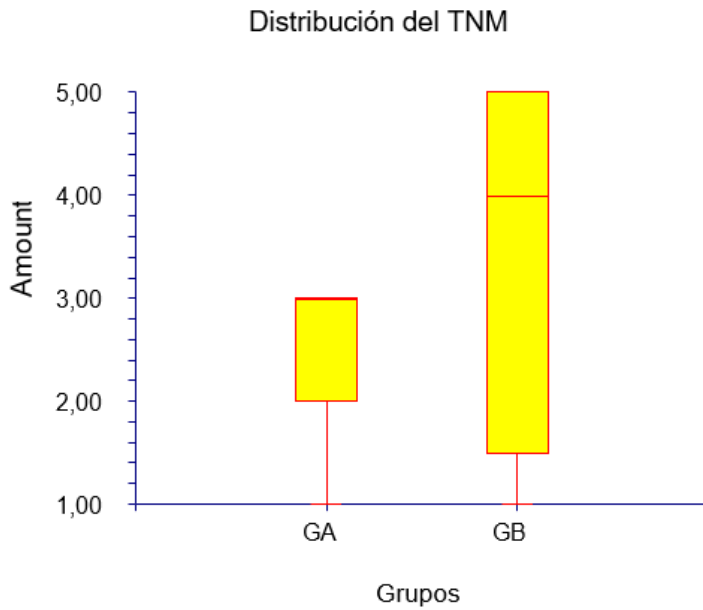


Figura 73. Distribución del TNM en los grupos GA y GB.

4.02. TNM en grupos GA éxito y GA fracaso.

La media del TNM fue 2.38, SD 0.80, mediana 3, rango 1-3 (figura xxx).

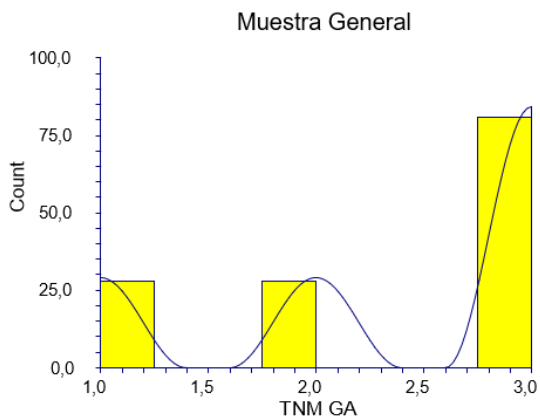


Figura 74. Distribución del TNM en la muestra general en el grupo GA.

La tabla 26 y las figuras 74 y 75 muestran el TNM en los grupos. El TNM en el grupo GA, no hubo diferencias ($p=0,2309$).

Grupo	TNM media	Sd	Mediana	Rango
GA éxito	2.40	0.82	3	1-3
GA fracaso	2	0.45	2	2-3

Tabla 26. TNM en grupos GA éxito y GA fracaso.

4.03. TNM en grupos GB éxito y GB fracaso.

La media del TNM fue 3.55, SD 1.67, mediana 4, rango 1-5 (figura xxx).

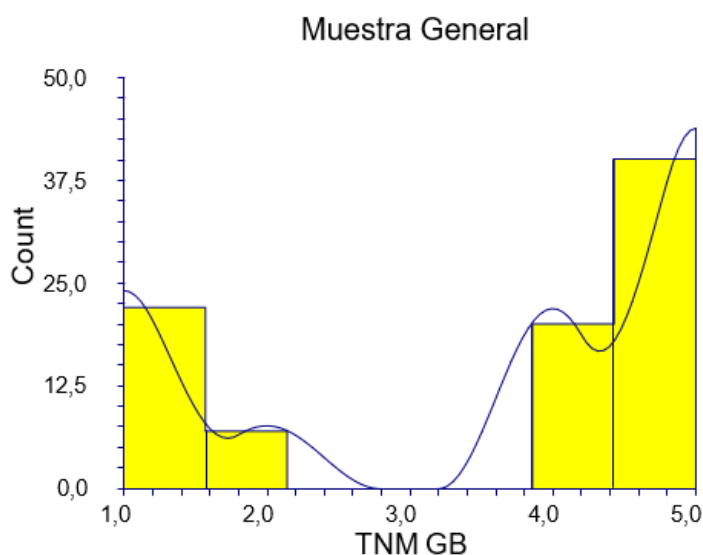


Figura 75. Distribución del TNM en la muestra general del grupo GB.

La tabla 27 y las figuras 75 y 76 muestran el TNM en los grupos. El TNM en la muestra del grupo GB, no hubo diferencias ($p=0.4849$).

Grupo	TNM media	Sd	Mediana	Rango
GB éxito	3.44	1.73	4	1-5
GB fracaso	3.69	1.60	5	1-5

Tabla 27. TNM en grupos GB éxito y GB fracaso.

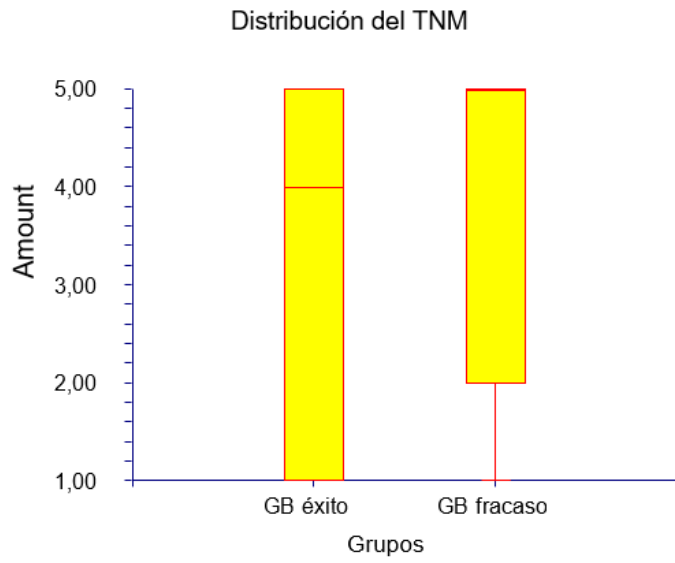


Figura 76. Distribución del TNM en los grupos GB éxito y GB fracaso.

5. TIEMPO DE EVOLUCIÓN.

5.01. TIEMPO DE EVOLUCIÓN en la muestra general y grupos GA y GB.

La media del TIEMPO DE EVOLUCIÓN fue 2571.15 días, SD 783.80, mediana 2190, rango 1095-4745 (figura 77).

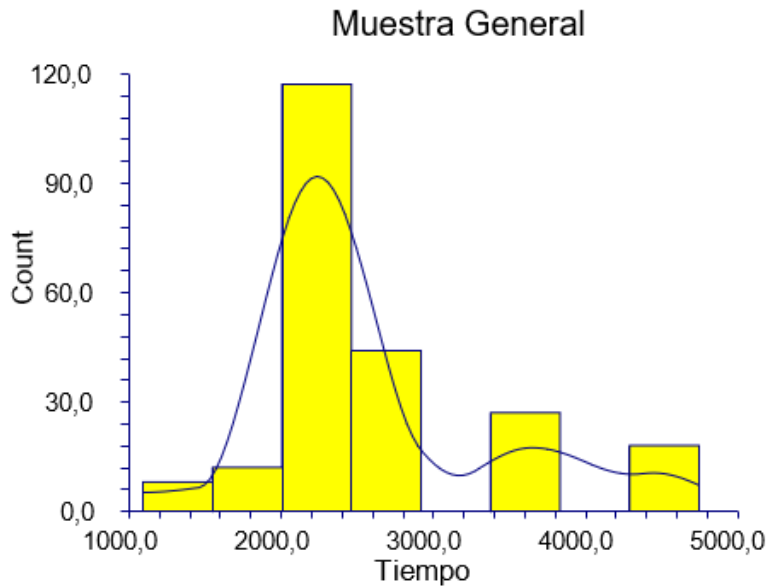


Figura 77. Distribución del TIEMPO DE EVOLUCIÓN en la muestra general.

La tabla 28 y las figuras 77 y 78 muestran el TIEMPO DE EVOLUCIÓN en los grupos. El TIEMPO DE EVOLUCIÓN en la muestra general fue inferior en el grupo GA ($p=0.0006$).

Grupo	TIEMPO DE EVOLUCIÓN media	Sd	Mediana	Rango
GA	2384	436.05	2190	2190-3650
GB	2858.48	1067.32	2555	1095-4745

Tabla 28. TIEMPO DE EVOLUCIÓN en grupos GA y GB

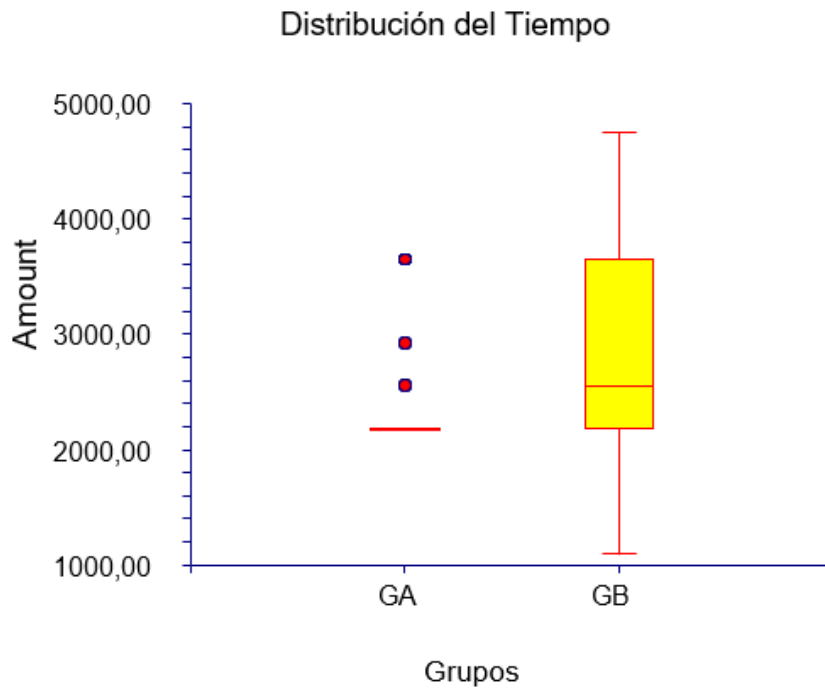


Figura 78. Distribución del TIEMPO DE EVOLUCIÓN en los grupos GA y GB.

5.02. TIEMPO DE EVOLUCIÓN en grupos GA éxito y GA fracaso.

La media del TIEMPO DE EVOLUCIÓN fue 2326.52, SD 348.73, mediana 2190, rango 2190-3650 (figura 79).

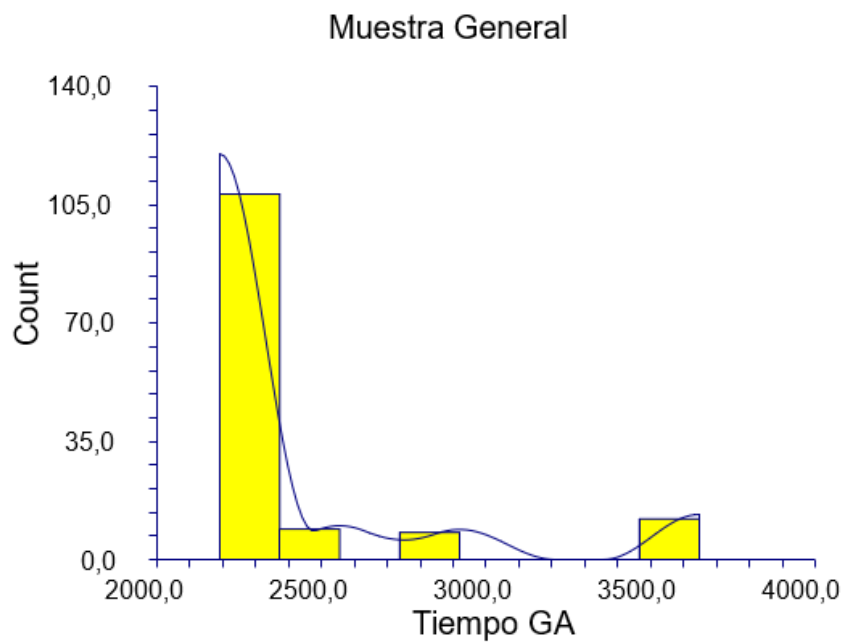


Figura 79. Distribución del TIEMPO DE EVOLUCIÓN en la muestra general en el grupo GA.

La tabla 29 y la figura 79 muestran el TIEMPO DE EVOLUCIÓN en los grupos GA éxito y GA fracaso. El TIEMPO DE EVOLUCIÓN en el grupo GA, fue inferior en el grupo éxito ($p=0.0001$).

Grupo	TIEMPO DE EVOLUCIÓN media	Sd	Mediana	Rango
GA éxito	2326.52	348.73	2190	2190-3650
GA fracaso	3650	133.71	3540	3500-3650

Tabla 29. TIEMPO DE EVOLUCIÓN en grupos GA éxito y GA fracaso.

5.03. TIEMPO DE EVOLUCIÓN en grupos GB éxito y GB fracaso.

La media del TIEMPO DE EVOLUCIÓN fue 2858.48 días, SD 1067.32, mediana 2555, rango 1095-4745 (figura 80).

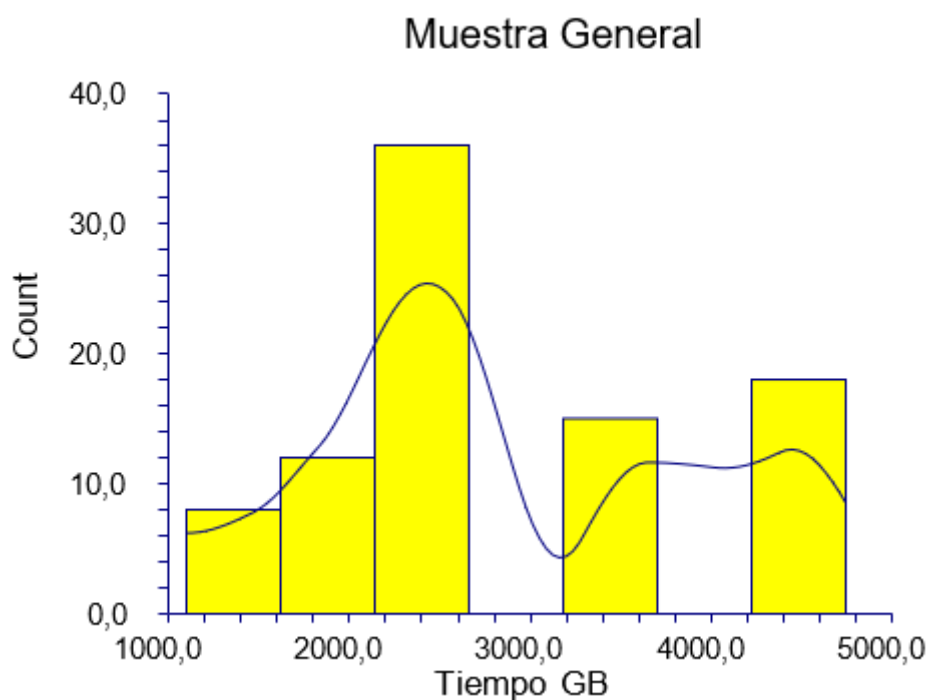


Figura 80. Distribución del TIEMPO DE EVOLUCIÓN en la muestra general en el grupo GB.

La tabla xxx y las figuras 80 y 81 muestran el TIEMPO DE EVOLUCIÓN en los grupos. El TIEMPO DE EVOLUCIÓN en el grupo GB, no hubo diferencias ($p=0.5411$).

Grupo	TIEMPO DE EVOLUCIÓN media	Sd	Mediana	Rango
GB éxito	2920	1285.72	3650	1095-4745
GB fracaso	2779.61	703.66	2555	2190-4380

Tabla 30. TIEMPO DE EVOLUCIÓN en grupos GB éxito y GB fracaso.

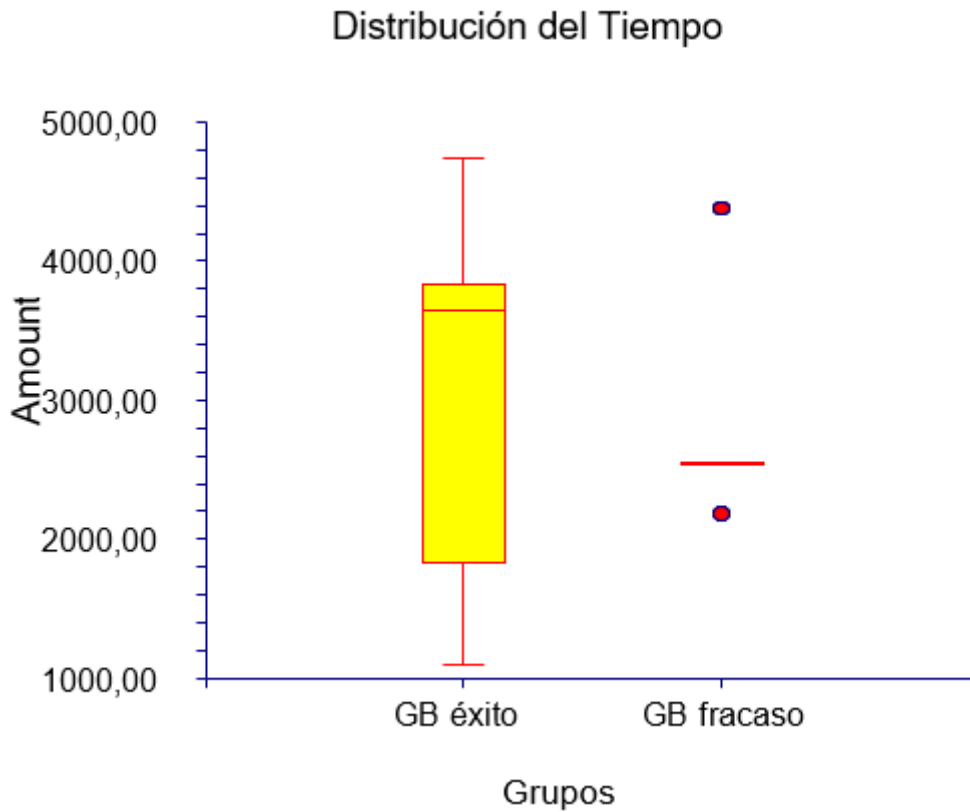


Figura 81. Distribución del TIEMPO DE EVOLUCIÓN en los grupos GB éxito y GB fracaso.

5.03. TIEMPO DE EVOLUCIÓN en grupos GA y GB éxito.

La media del TIEMPO DE EVOLUCIÓN fue 2490.47 días, SD 780.15, mediana 2190, rango 1095-4745 (figura 82).

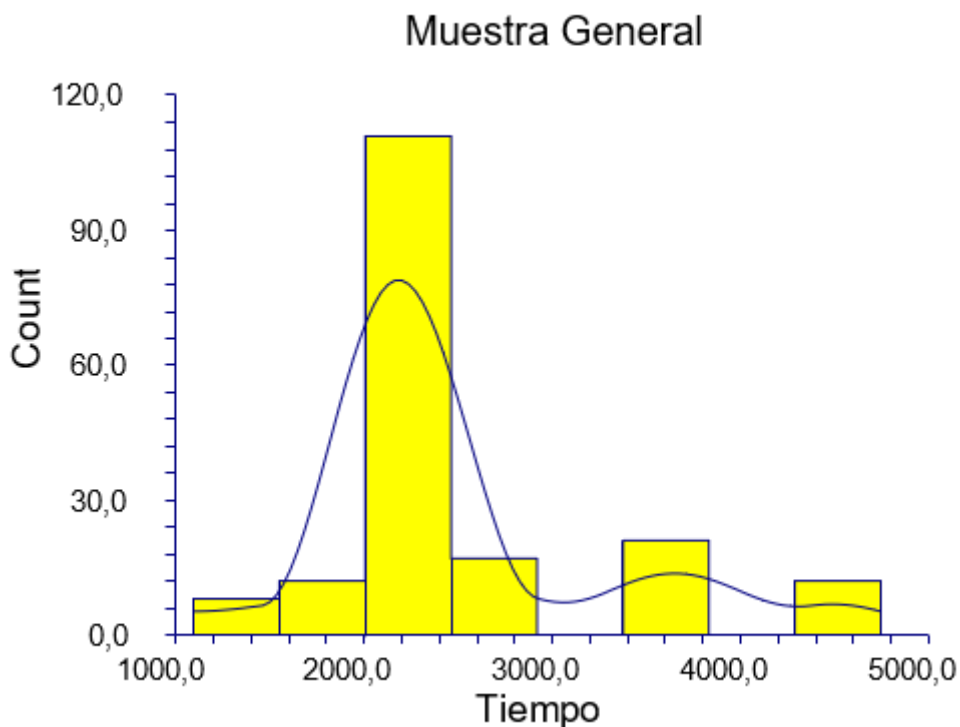


Figura 82. Distribución del TIEMPO DE EVOLUCIÓN en la muestra general.

La tabla 31 y la figura 82 muestran el TIEMPO DE EVOLUCIÓN en los grupos. El TIEMPO DE EVOLUCIÓN en el grupo éxito, fue inferior en GA ($p=0.0003$).

Grupo	TIEMPO DE EVOLUCIÓN media	Sd	Mediana	Rango
GA éxito	2326.52	348.73	2190	2190-3650
GB éxito	2920	1285.72	3650	1095-4745

Tabla 31. TIEMPO DE EVOLUCIÓN en grupos GA y GB éxito.

6. Volumen prostático.

6.01. Volumen prostático en la muestra general y grupos GA y GB.

La media del Volumen prostático fue 60.59cc, SD 12.95, mediana 60, rango 35-80 (figura 83).

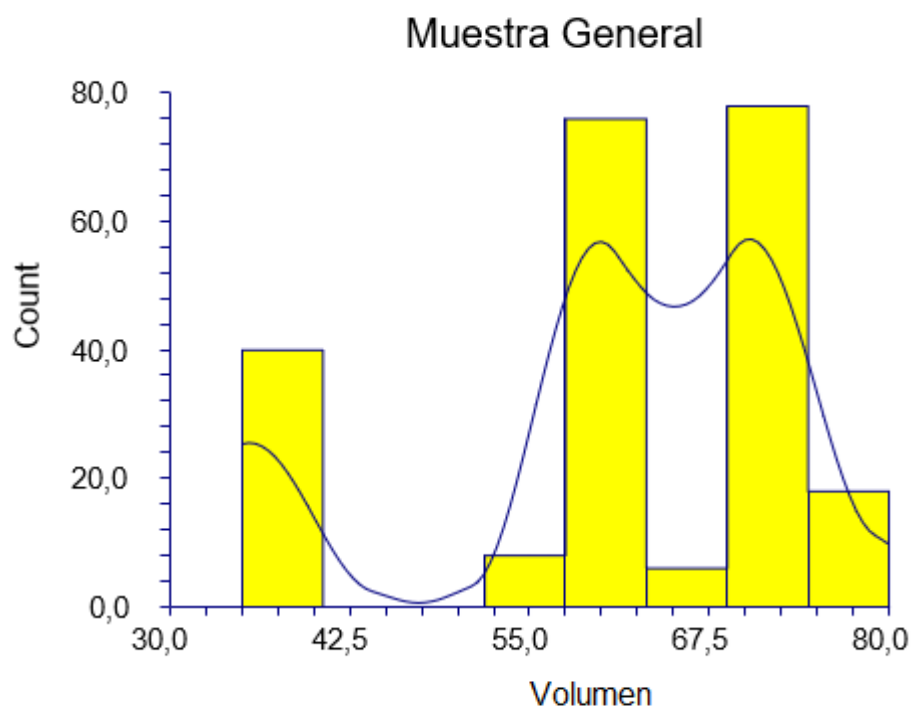


Figura 83. Distribución del Volumen prostático en la muestra general.

La tabla 32 y las figuras 83 y 84 muestran el Volumen prostático en los grupos. El Volumen prostático en la muestra general fue inferior en el grupo GB ($p=0,0364$).

Grupo	Volumen prostático media	Sd	Mediana	Rango
GA	62.04	11.44	70	35-70
GB	58.35	14.77	60	35-80

Tabla 32. Volumen prostático en grupos GA y GB

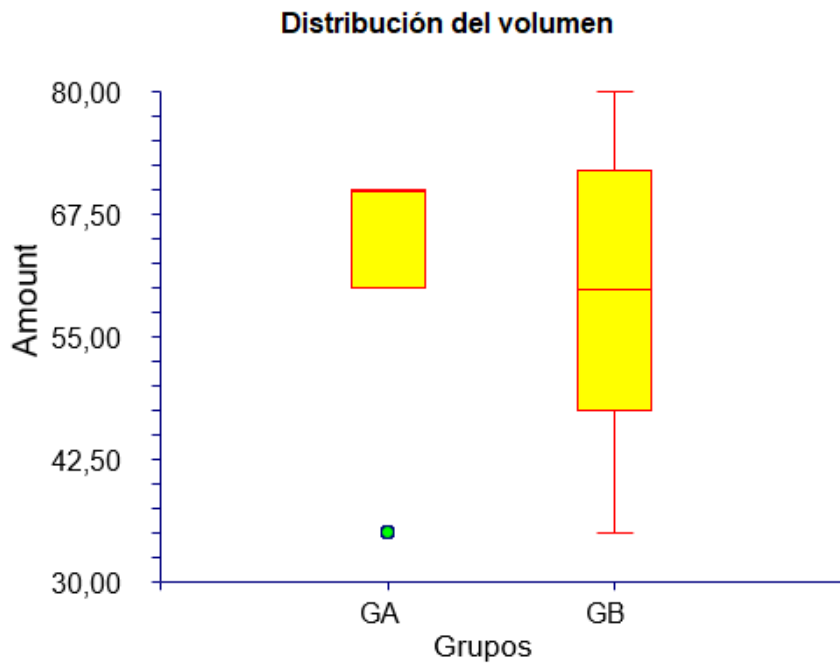


Figura 84. Distribución del Volumen prostático en los grupos GA y GB.

6.02. Volumen prostático grupos GA éxito y fracaso.

La media del Volumen prostático fue 62.04cc, SD 11.44, mediana 70, rango 35-70 (figura 85).

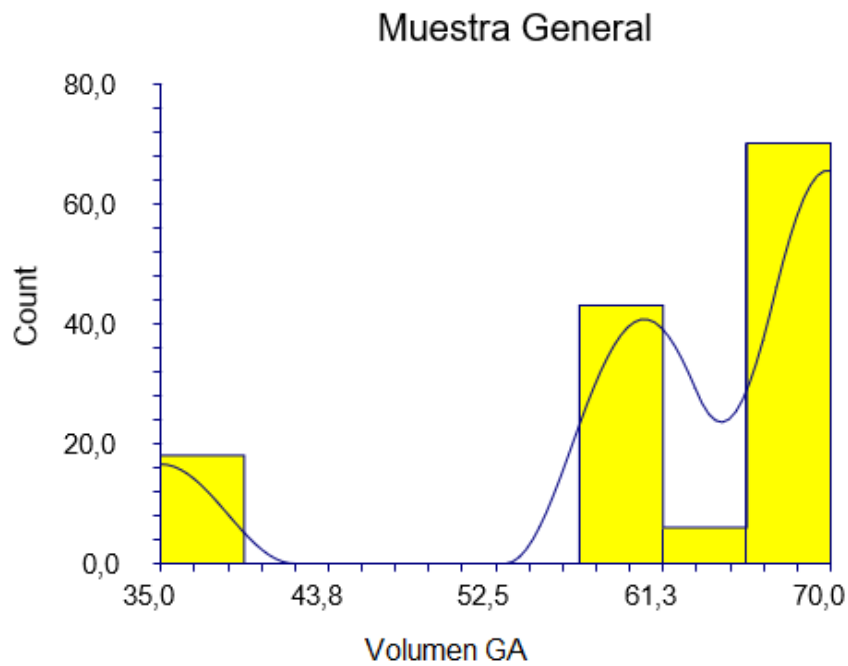


Figura 85. Distribución del Volumen prostático en la muestra general en el Grupo GA.

La tabla xxx y las figuras 85 y 86 muestran el Volumen prostático en los grupos. El Volumen prostático en el grupo GA, no hubo diferencias ($p=0,5197$).

Grupo	Volumen prostático media	Sd	Mediana	Rango
GA éxito	61.90	11.69	70	35-70
GA fracaso	65	0.15	65	60-65

Tabla 33. Volumen prostático en grupos GA éxito y fracaso.

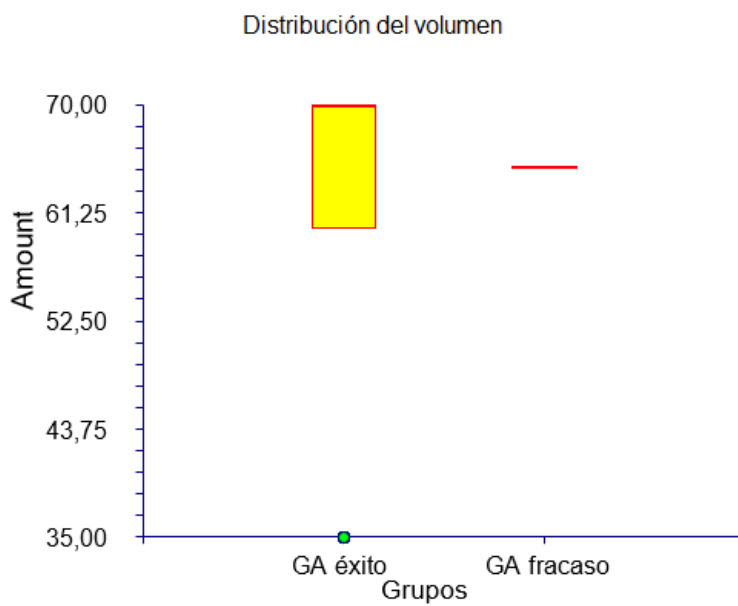


Figura 86. Distribución del Volumen prostático en los grupos GA éxito y GA fracaso.

6.03. Volumen prostático grupos GB éxito y fracaso.

La media del Volumen prostático fue 58.35cc, SD 14.77, mediana 60, rango 35-80 (figura 87).

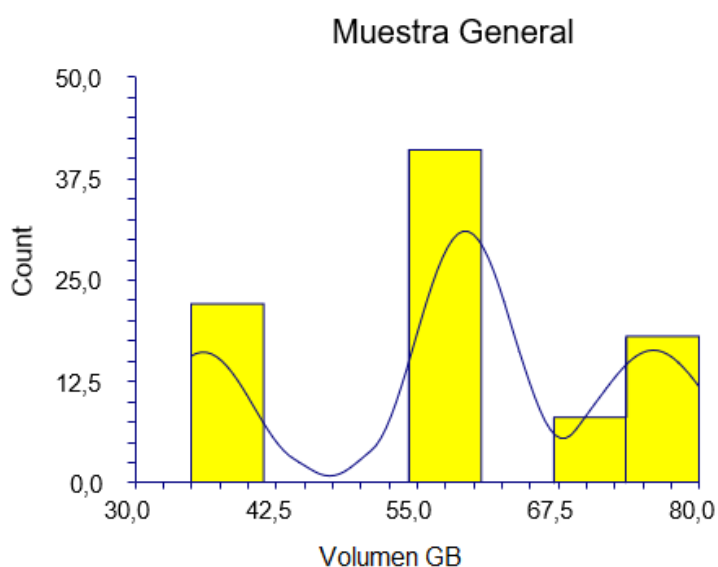


Figura 87. Distribución del Volumen prostático en la muestra general en el Grupo GB.

La tabla 34 y las figuras 87 y 88 muestran el Volumen prostático en los grupos. El Volumen prostático en el grupo GB, fue inferior en el éxito ($p=0,000087$).

Grupo	Volumen prostático media	Sd	Mediana	Rango
GB éxito	53.12	16.77	55	35-80
GB fracaso	65.07	7.76	60	60-78

Tabla 34 Volumen prostático en grupos GB éxito y fracaso.

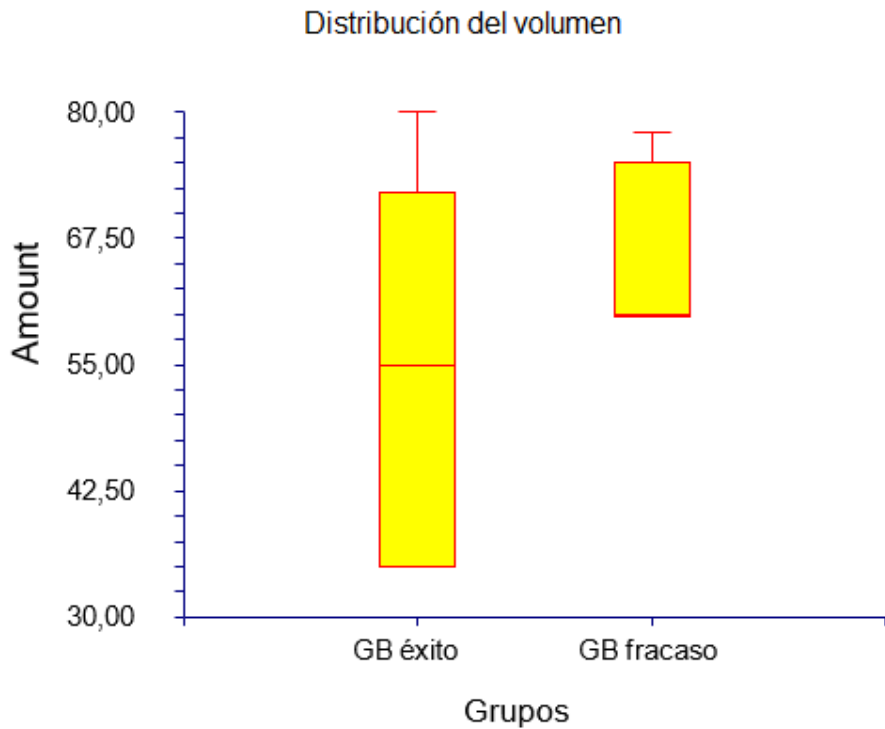


Figura 88. Distribución del Volumen prostático en los grupos GB éxito y GB fracaso.

6.04. Volumen prostático en grupos GA y GB éxito.

La media del Volumen prostático fue 59.48cc, SD 13.81, mediana 60, rango 35-80.

La tabla 35 y las figura 90 muestran el Volumen prostático en los grupos. El Volumen prostático en el grupo éxito, fue inferior en GB ($p=0,00099$).

Grupo	Volumen prostático media	Sd	Mediana	Rango
GA éxito	61.90	11.69	70	35-70
GB éxito	53.12	16.77	55	35-80

Tabla 35. Volumen prostático en grupos GA y GB éxito.

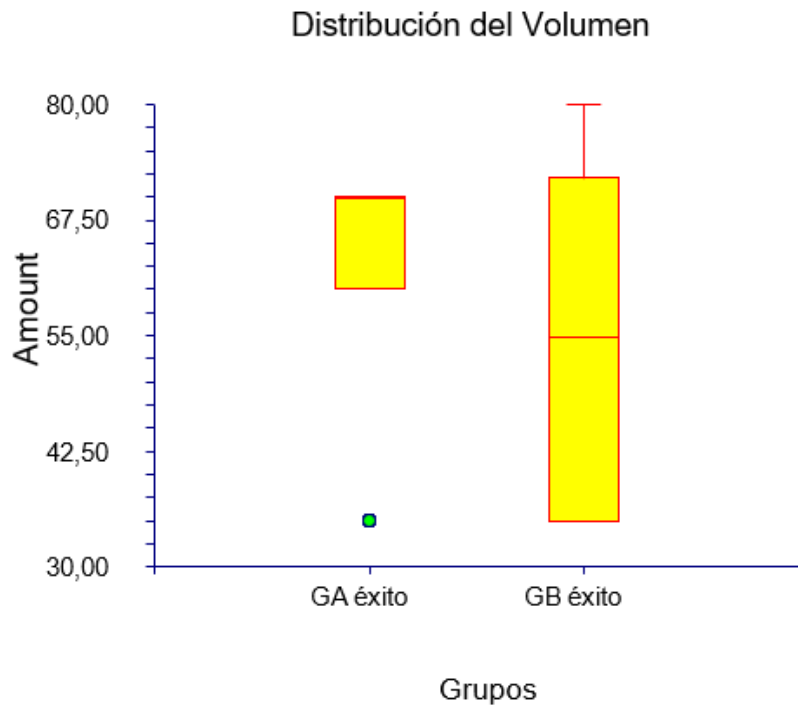


Figura 89. Distribución del Volumen prostático en los grupos GA éxito y GB éxito.

7.Gleason.

7.01. Gleason en la muestra general y grupos GA y GB.

La mediana de Gleason fue de 7, rango 6-8 (figura 90).

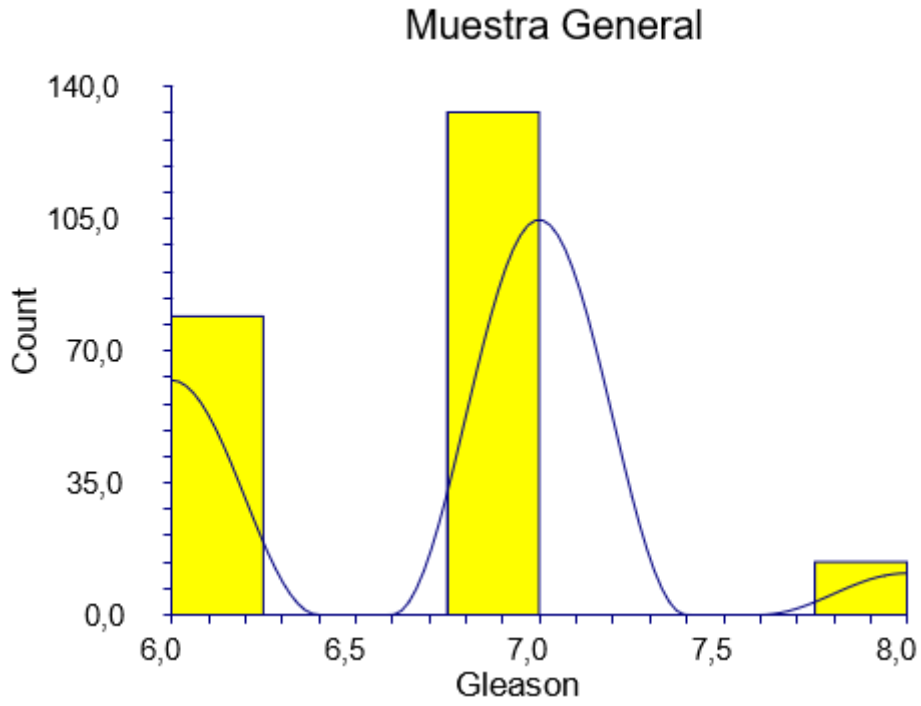


Figura 90. Distribución del Gleason en la muestra general.

La tabla 36 y las figuras 90 y 91 muestran el Gleason en los grupos. El Gleason en la muestra general fue inferior en el grupo GA ($p=0,0001$).

Grupo	Gleason media	Sd	Mediana	Rango
GA	6.55	0.49	7	6-7
GB	6.95	0.60	7	6-8

Tabla 36. Gleason en grupos GA y GB

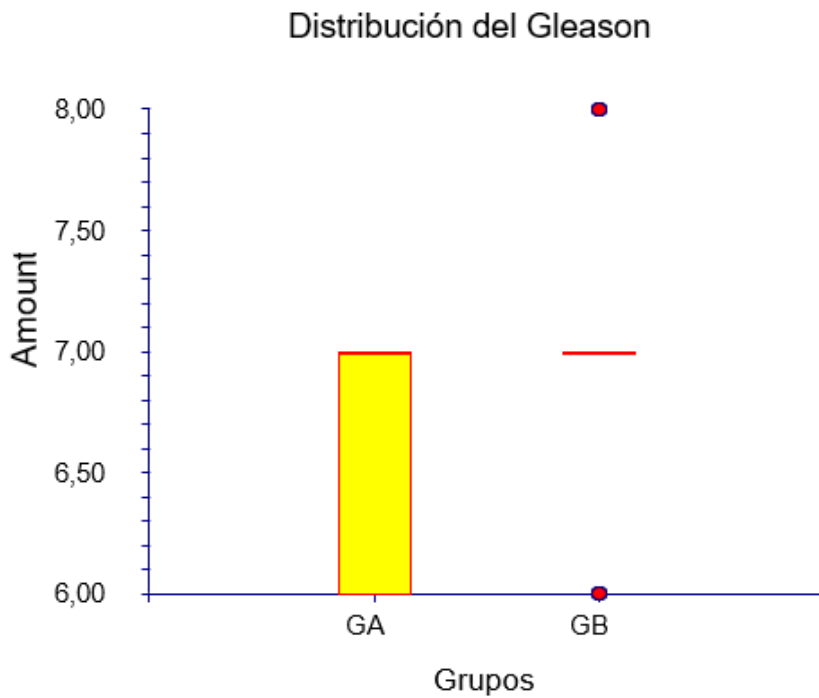


Figura 91: Distribución del Gleason en los grupos GA y GB.

7.02. Gleason grupos GA éxito y fracaso.

La media del Gleason fue 6.55, SD 0.49, mediana 7, rango 6-7 (figura xxx).

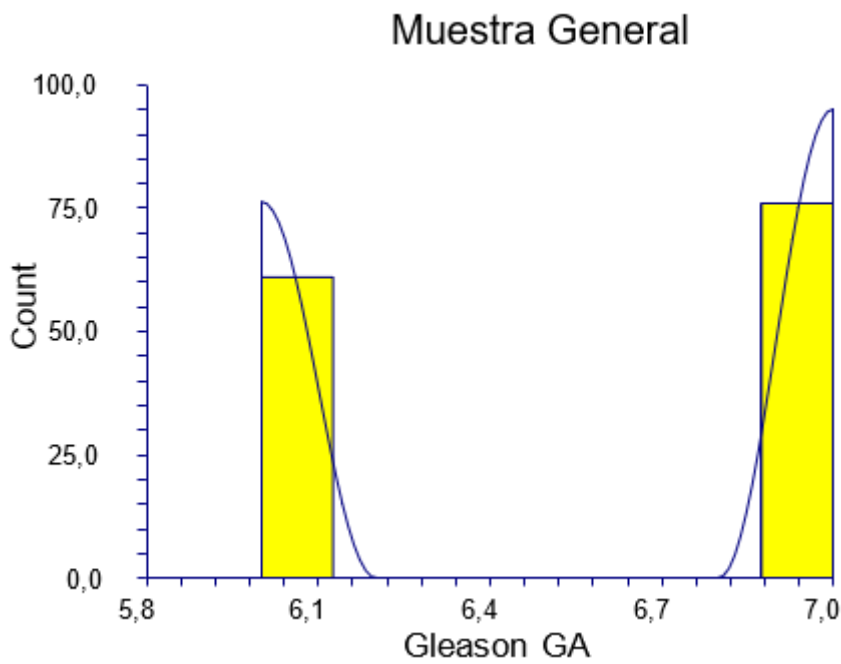


Figura 92. Distribución del Gleason en la muestra general en el grupo GA.

La tabla 37 y las figuras 92 y 93 muestran el Gleason en los grupos. El Gleason en la muestra general del grupo GA, no hubo diferencia ($p=0,4913$).

Grupo	Gleason media	Sd	Mediana	Rango
GA éxito	6.53	0.50	7	6-7
GA fracaso	7	0.20	7	6-7

Tabla 37. Gleason en grupos GA éxito y fracaso.

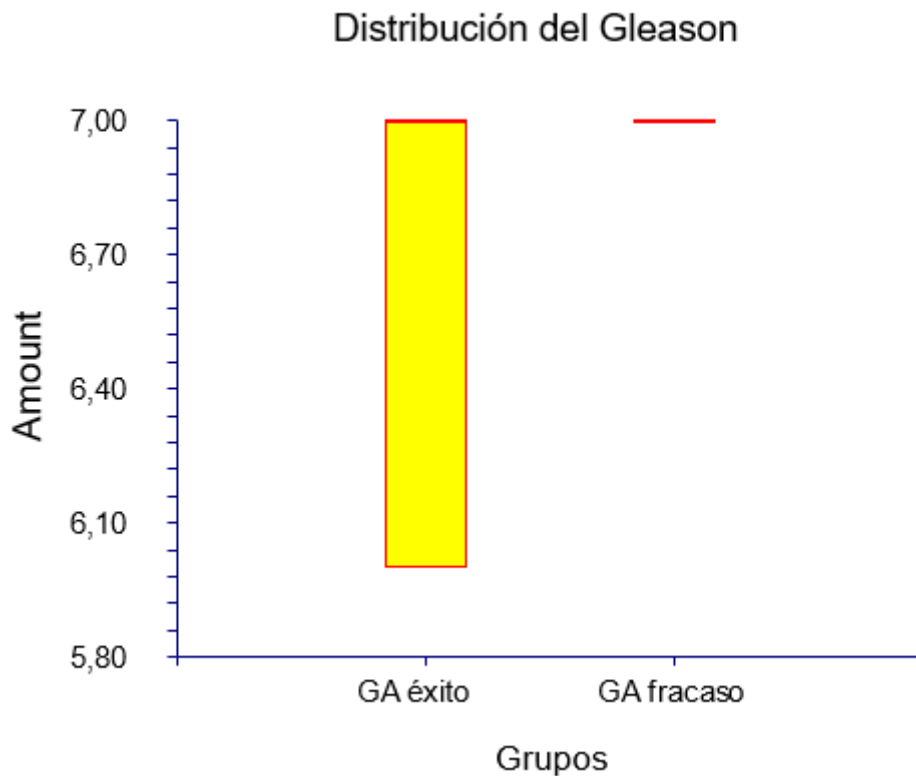


Figura 93. Distribución del Gleason en los grupos GA éxito y GA fracaso.

7.03. Gleason grupos GB éxito y fracaso.

La media del Gleason fue 6.95, SD 0.60, mediana 7, rango 6-8 (figura 94).

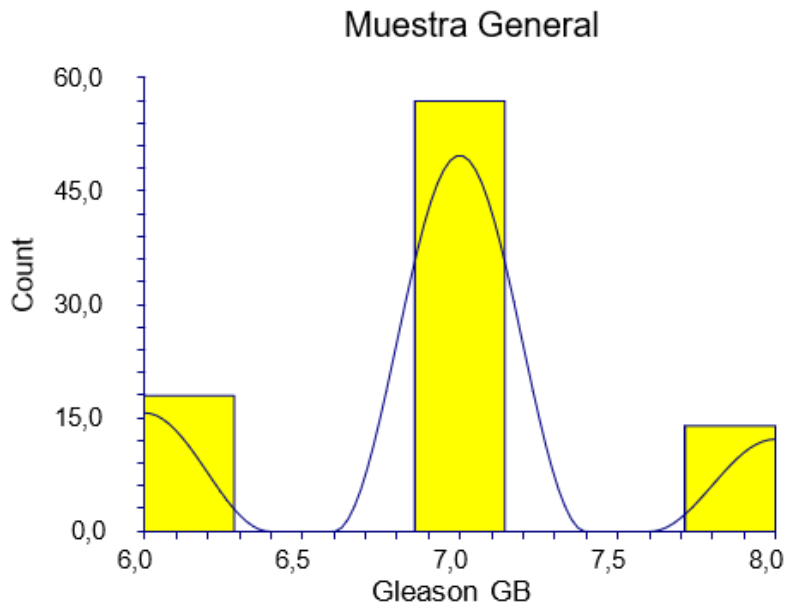


Figura 94. Distribución del Gleason en la muestra general en el grupo GB.

La tabla 38 y las figuras 94 y 95 muestran el Gleason en los grupos. El Gleason en la muestra general del grupo GB, fue inferior en el éxito ($p=0,0003$).

Grupo	Gleason media	Sd	Mediana	Rango
GB éxito	6.76	0.53	7	6-7
GB fracaso	7.20	0.69	7	6-8

Tabla 38. Gleason en grupos GB éxito y fracaso.

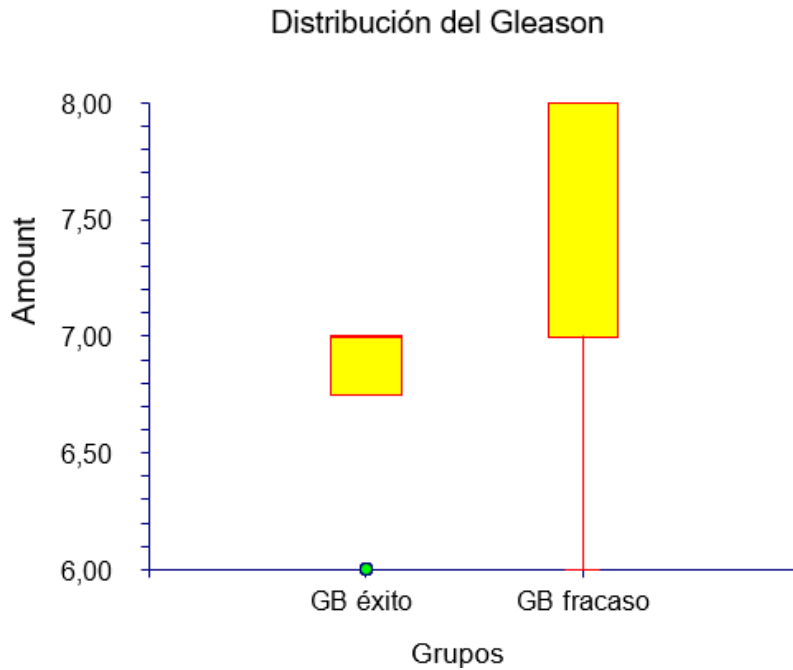


Figura 95. Distribución del Gleason GB éxito y GB fracaso.

7.04. Gleason grupos GA y GB éxito.

La media del Gleason fue 6.59, SD 0.49, mediana 7, rango 6-7 (figura 96).

La tabla 39 y las figuras xxx y xxx muestran el Gleason en los grupos. El Gleason en la muestra general del grupo éxito, fue inferior en GA ($p=0,0054$).

Grupo	Gleason media	Sd	Mediana	Rango
GA éxito	6.53	0.50	7	6-7
GB éxito	6.76	0.53	7	6-7

Tabla 39. Gleason en grupos GA y GB éxito.

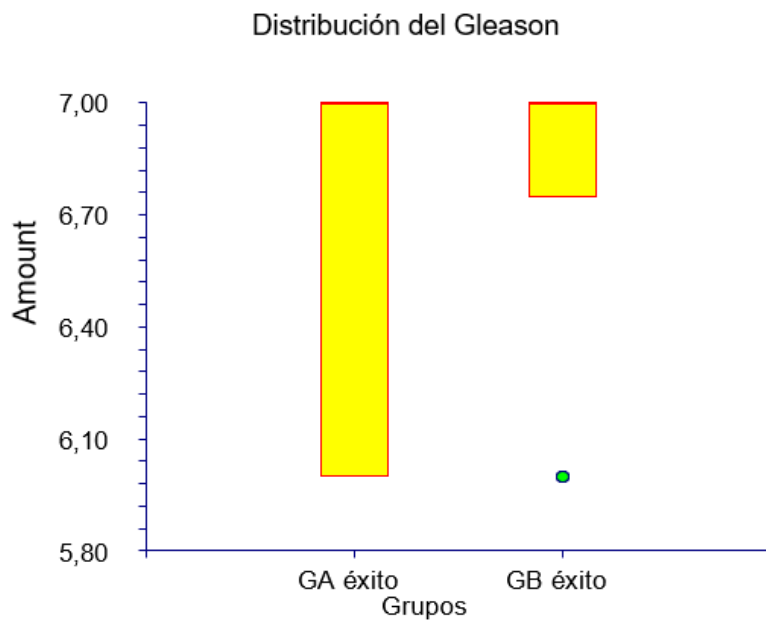


Figura 96. Distribución del Gleason en los grupos GA éxito y GB éxito.

8.Diagnósticos secundarios

8.01.Diagnósticos secundarios en muestra general y grupos GA y GB.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	GA sin Incontinencia Urinaria	GB con Incontinencia Urinaria	General
		n=137	n=89	
Cáncer	2.3.	6	13	19
Cardio-circulatorio	2.4.			
HTA	2.4.1.	56	26	82
Diabetes	2.5.			
Diabetes tipo 2	2.5.2	43	33	76
Digestivo	2.6.	93	26	119
Dislipemia	2.6.3.	60	20	80
Prostata	2.8.			
Hbp	2.8.1	5	6	11
Psiquiatrico	2.9.			
Ansiedad	2.9.1.	6	8	14
Depresion	2.9.2.	3	4	7
Traumatologico	2.13.	20	22	42
Antecedentes quirurgicos	3.			
Abdominal	3.1.	56	40	96
Pelviano	3.3.	9	36	45
Adenomectomia prostatica	3.4.	6	2	8
Hemorroidectomia	3.8.	6	3	9
Tratamientos				
Metformina	4.2.	43	33	76
Colesterol	4.11.	45	20	65
HTA				
Ara 2	4.13.	16	10	26
Ieca	4.15.	40	16	56
Omeprazol	4.24.	43	6	49
Benzodiazepinas	4.25.	10	12	22

Tabla 40.Distribución de los diagnósticos secundarios en la muestra general y grupos GA y GB.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	GA sin Incontinencia Urinaria		GB con Incontinencia Urinaria		
		n=137	%	n=89	%	p
Cáncer	2.3.	6	4,38	13	14,61	0.0122
Cardio-circulatorio	2.4.					
HTA	2.4.1.	56	40,88	26	29,21	0.0896
Diabetes	2.5.					
DM2	2.5.2	43	31,39	33	37,08	0.3906
Digestivo	2.6.	93	67,88	26	29,21	0.0001
Dislipemia	2.6.3.	60	43,80	20	22,47	0.0011
Prostata	2.8.					
Hbp	2.8.1	5	3,65	6	6,74	0.3491
Psiquiatrico	2.9.					
Ansiedad	2.9.1.	6	4,38	8	8,99	0.1707
Depresion	2.9.2.	3	2,19	4	4,49	0.4379
Traumatologico	2.13.	20	14,60	22	24,72	0.0792
Antecedentes quirurgicos	3.					
Abdominal	3.1.	56	40,88	40	44,94	0.5831
Pelviano	3.3.	9	6,57	36	40,45	0.0001
Adenomectomia prostatica	3.4.	6	4,38	2	2,25	0.4848
Hemorroidectomia	3.8.	6	4,38	3	3,37	1.0000
Tratamientos						
Metformina	4.2.	43	31,39	33	37,08	0.3906
Colesterol	4.11.	45	32,85	20	22,47	0.1001
HTA						
Ara 2	4.13.	16	11,68	10	11,24	1.0000
Ieca	4.15.	40	29,20	16	17,98	0.0602
Omeprazol	4.24.	43	31,39	6	6,74	0.0001
Benzodiazepinas	4.25.	10	7,30	12	13,48	0.1676

Tabla 41. Comparación de los diagnósticos secundarios en la muestra general y grupos GA y GB.

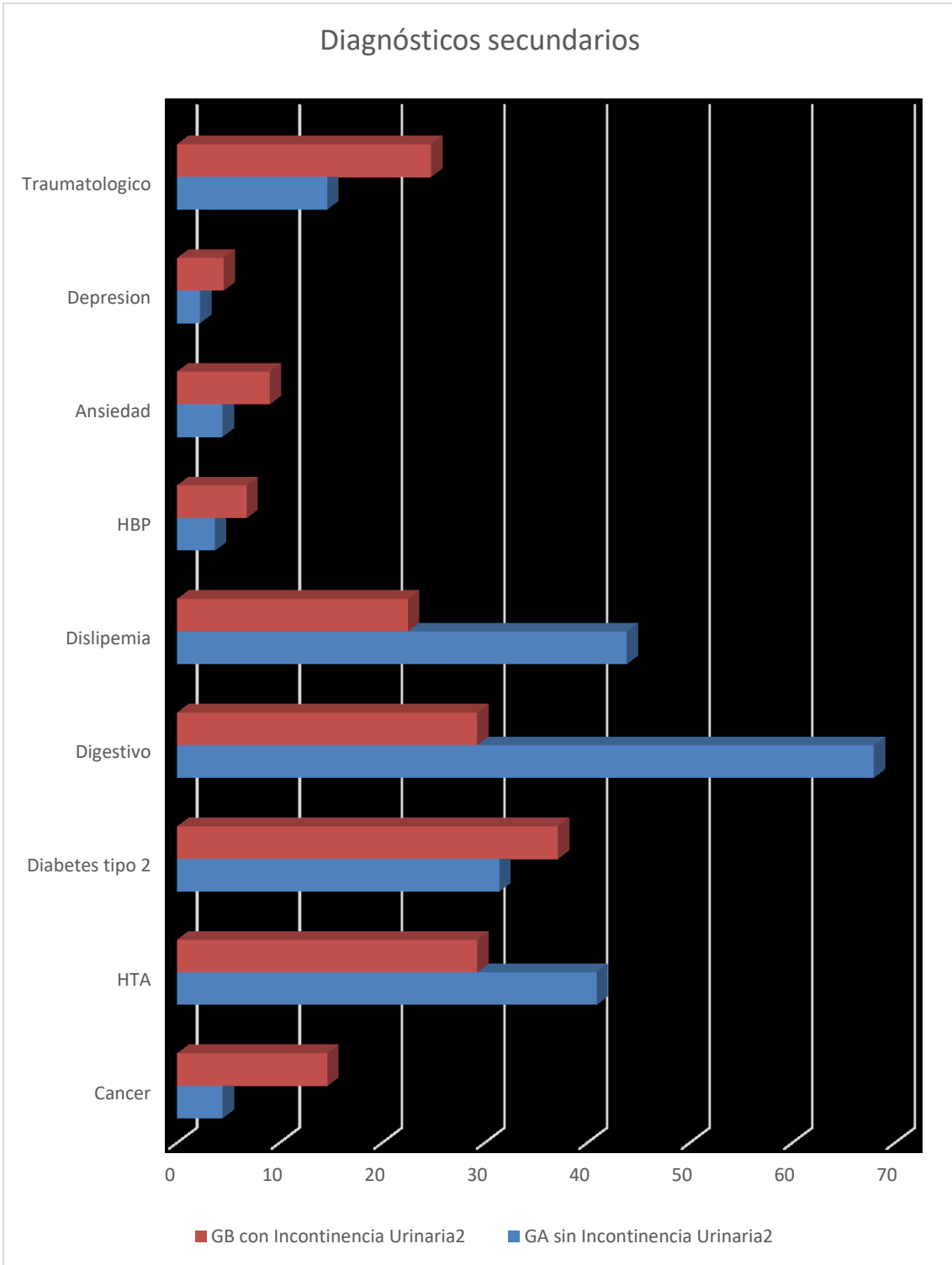


Figura 97. Distribución de los diagnósticos secundarios en la muestra general y grupos GA y GB.

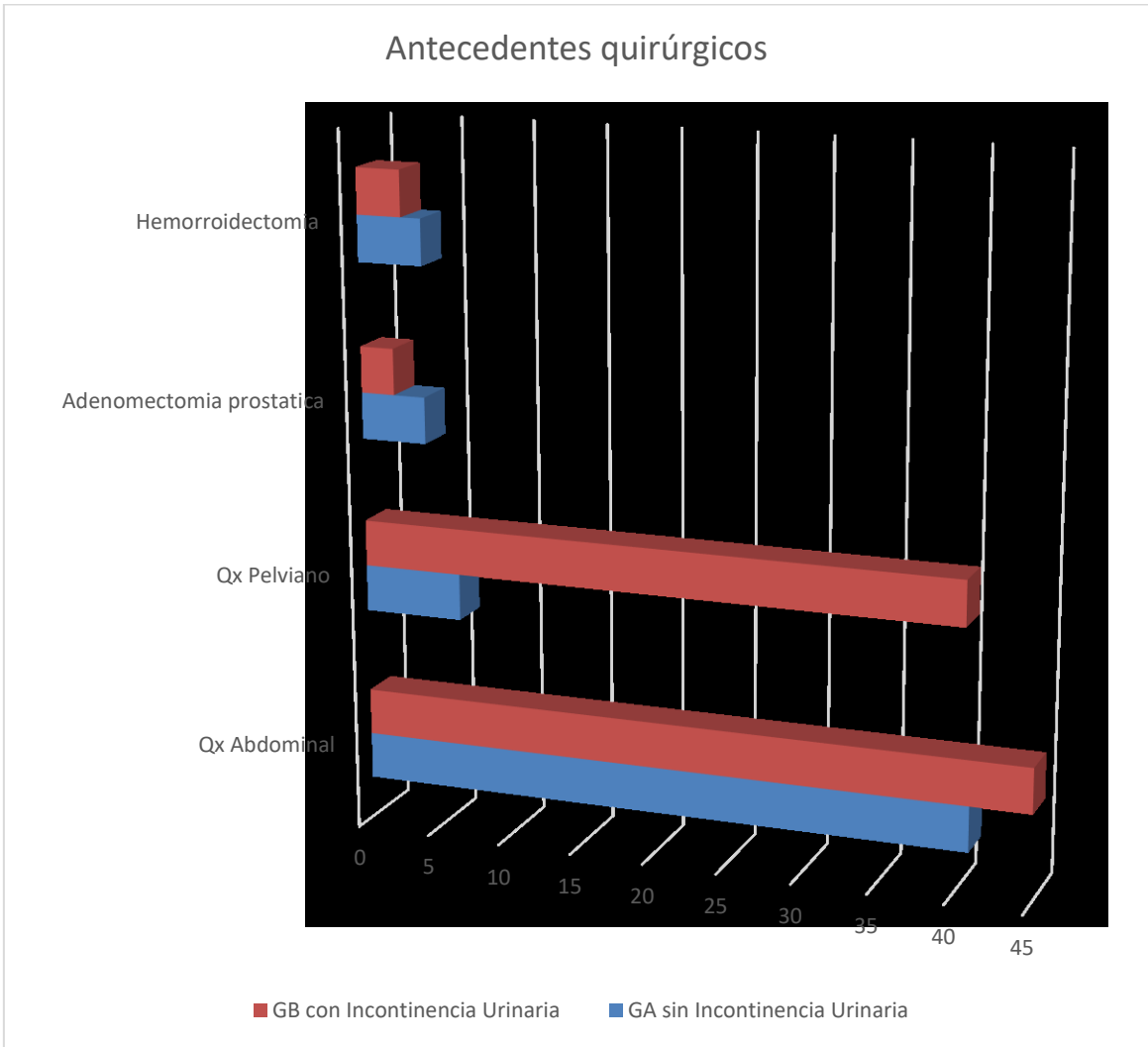


Figura 98. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en la muestra general y grupos GA y GB.

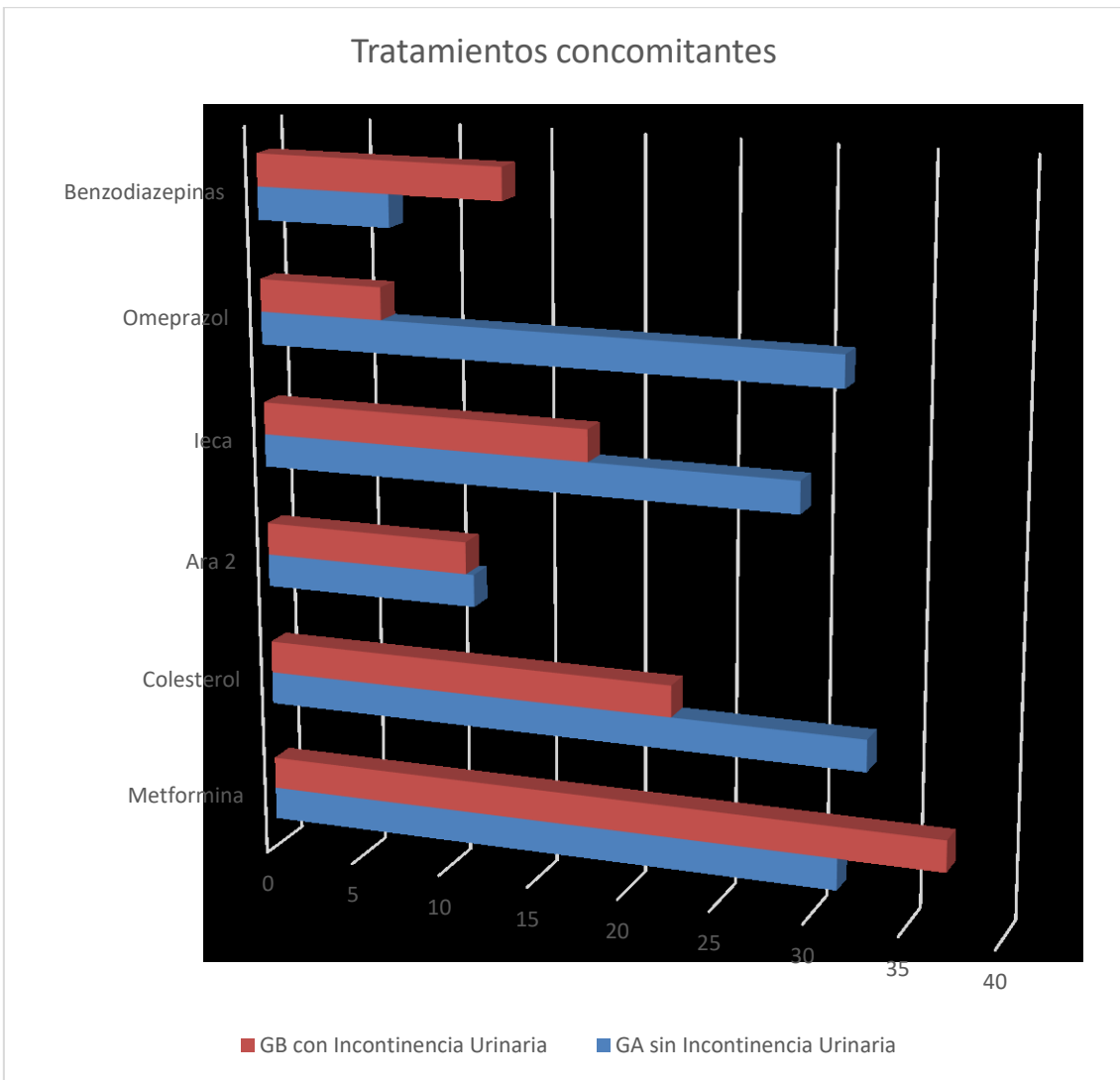


Figura 99. Distribución de los tratamientos de los diagnósticos secundarios en la muestra general y grupos GA y GB.

8.02. Diagnósticos secundarios en el grupo GA con éxito y fracaso.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	GA éxito	GA fracaso	General
		n=131	n=6	
Cancer	2.3.	0	6	6
Cardio-circulatorio	2.4.			
Hta	2.4.1.	50	6	56
Diabetes	2.5.			
Diabetes tipo 2	2.5.2	3	6	9
Digestivo	2.6.	86	6	92
Dislipemia	2.6.3.	26	4	30
Prostata	2.8.			
Hbp	2.8.1	3	2	5
Psiquiatrico	2.9.			
Ansiedad	2.9.1.	3	4	7
Depresion	2.9.2.	2	2	4
Traumatologico	2.13.			
Antecedentes quirurgicos	3.	0	6	6
Abdominal	3.1.	50	6	56
Pelviano	3.3.	0	3	3
Adenomectomia prostatica	3.4.	1	5	6
Hemorroidectomia	3.8.	2	4	6
Tratamientos				
Metformina	4.2.	3	6	9
Colesterol	4.11.	26	4	30
Hta				
Ara 2	4.13.	6	3	9
Ieca	4.15.	13	3	16
Omeprazol	4.24.	26	6	32
Benzodiazepinas	4.25.	4	6	10

La tabla 42. Distribución de los diagnósticos secundarios en el grupo GA con éxito y fracaso.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	GA éxito		GA fracaso		
		n=131	%	n=6	%	
Cancer	2.3.	0	0,00	6	100,00	0.0001
Cardio-circulatorio	2.4.					
Hta	2.4.1.	50	38,17	6	100,00	0.0001
Diabetes	2.5.					
Diabetes tipo 2	2.5.2	3	2,29	6	100,00	0.0040
Digestivo	2.6.	86	65,65	6	100,00	0.1783
Dislipemia	2.6.3.	26	19,85	4	66,67	0.0001
Prostata	2.8.					
Hbp	2.8.1	3	2,29	2	33,33	0.0152
Psiquiatrico	2.9.					
Ansiedad	2.9.1.	3	2,29	4	66,67	0.0001
Depresion	2.9.2.	2	1,53	2	33,33	0.0093
Traumatologico	2.13.					
Antecedentes quirurgicos	3.	0	0,00	6	100,00	0.0001
Abdominal	3.1.	50	38,17	6	100,00	0.0040
Pelviano	3.3.	0	0,00	3	50,00	0.0001
Adenomectomia prostatica	3.4.	1	0,76	5	83,33	0.0001
Hemorroidectomia	3.8.	2	1,53	4	66,67	0.0001
Tratamientos						
Metformina	4.2.	3	2,29	6	100,00	0.0001
Colesterol	4.11.	26	19,85	4	66,67	0.0001
Hta						
Ara 2	4.13.	6	4,58	3	50,00	0.0001
Ieca	4.15.	13	9,92	3	50,00	0.0001
Omeprazol	4.24.	26	19,85	6	100,00	0.0001
Benzodiazepinas	4.25.	4	3,05	6	100,00	0.0001

La tabla 43.Comparación de los diagnósticos secundarios en el grupo GA con éxito y fracaso.

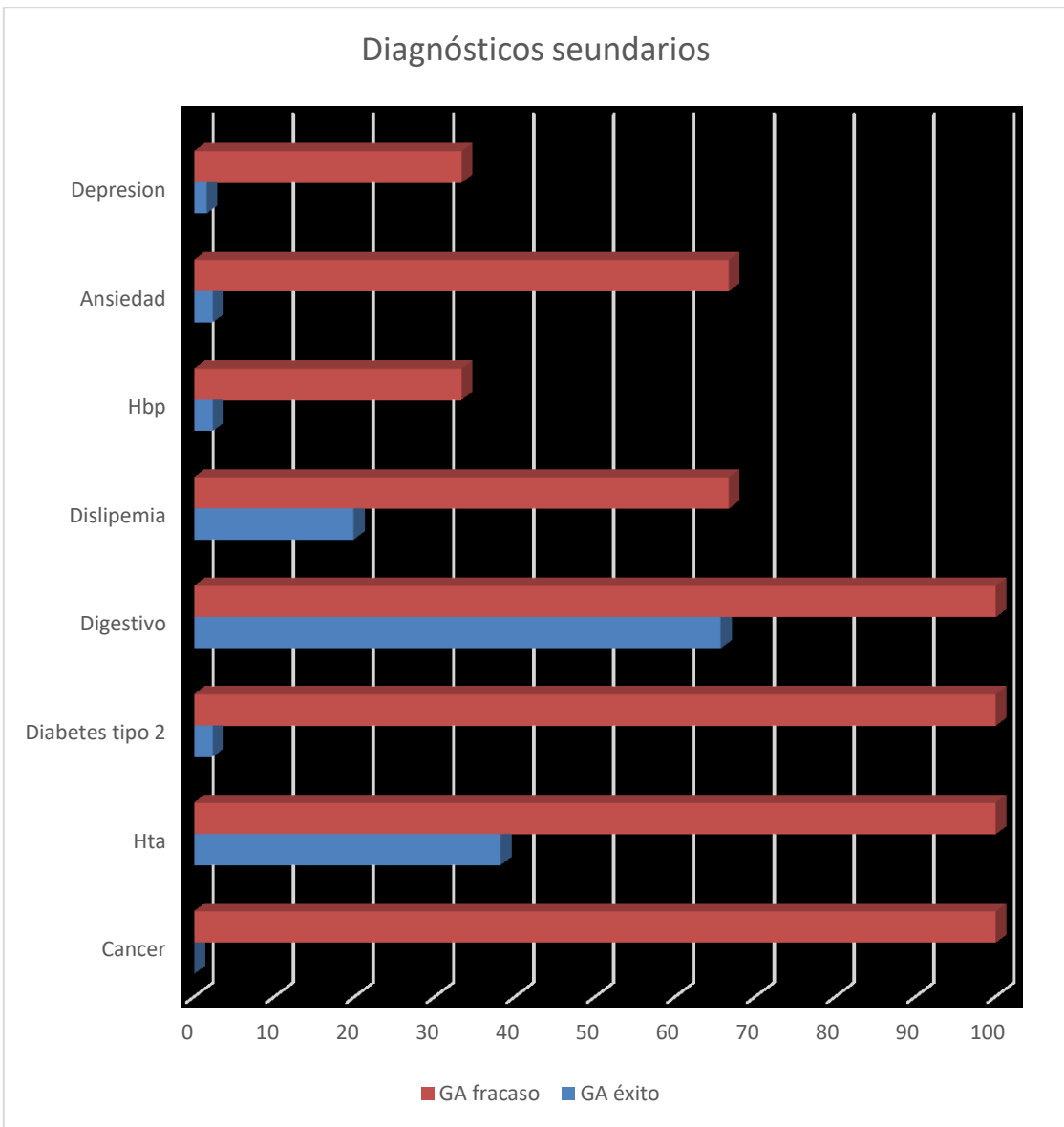


Figura 100. Distribución de los diagnósticos secundarios en el grupo GA éxito y fracaso.

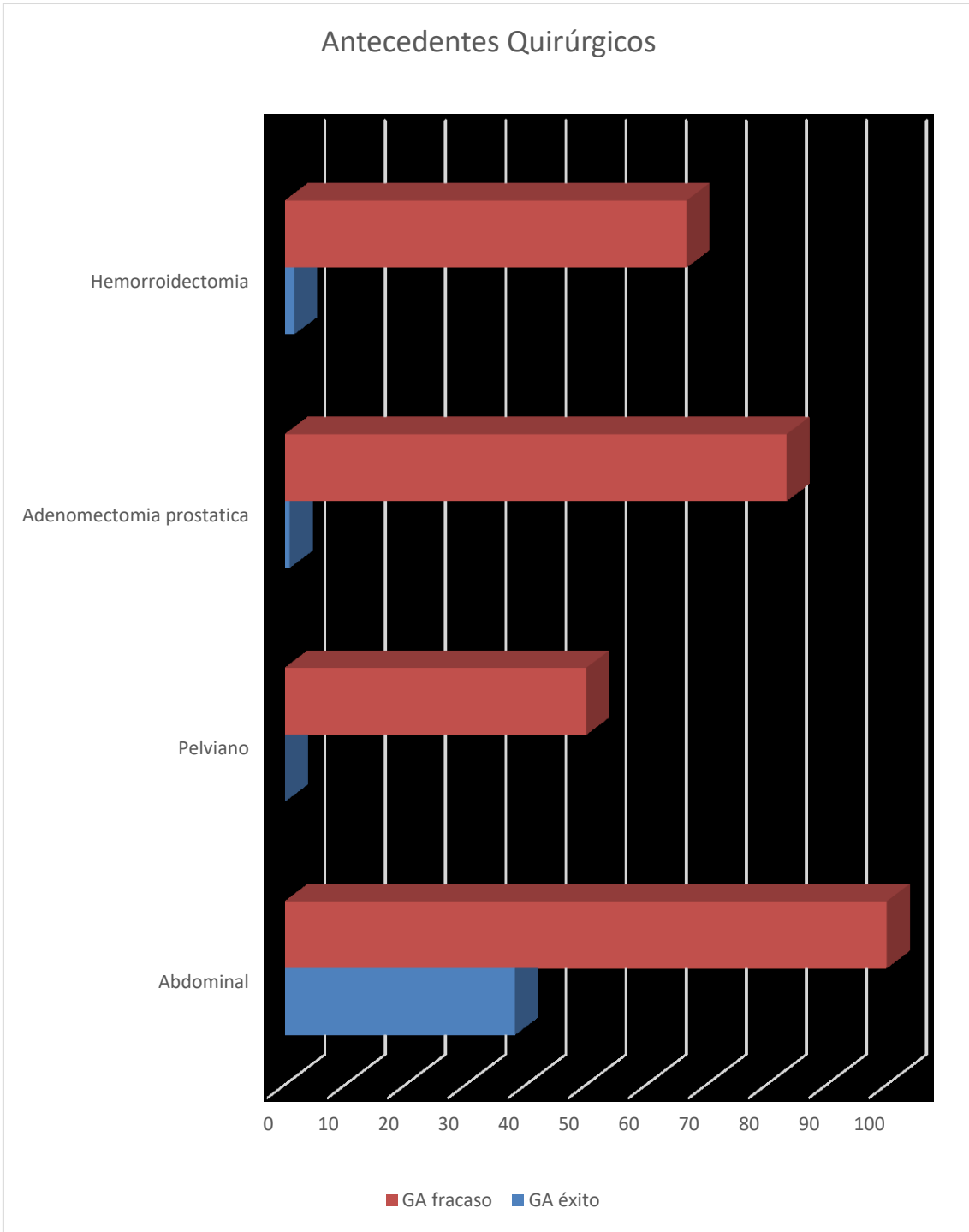
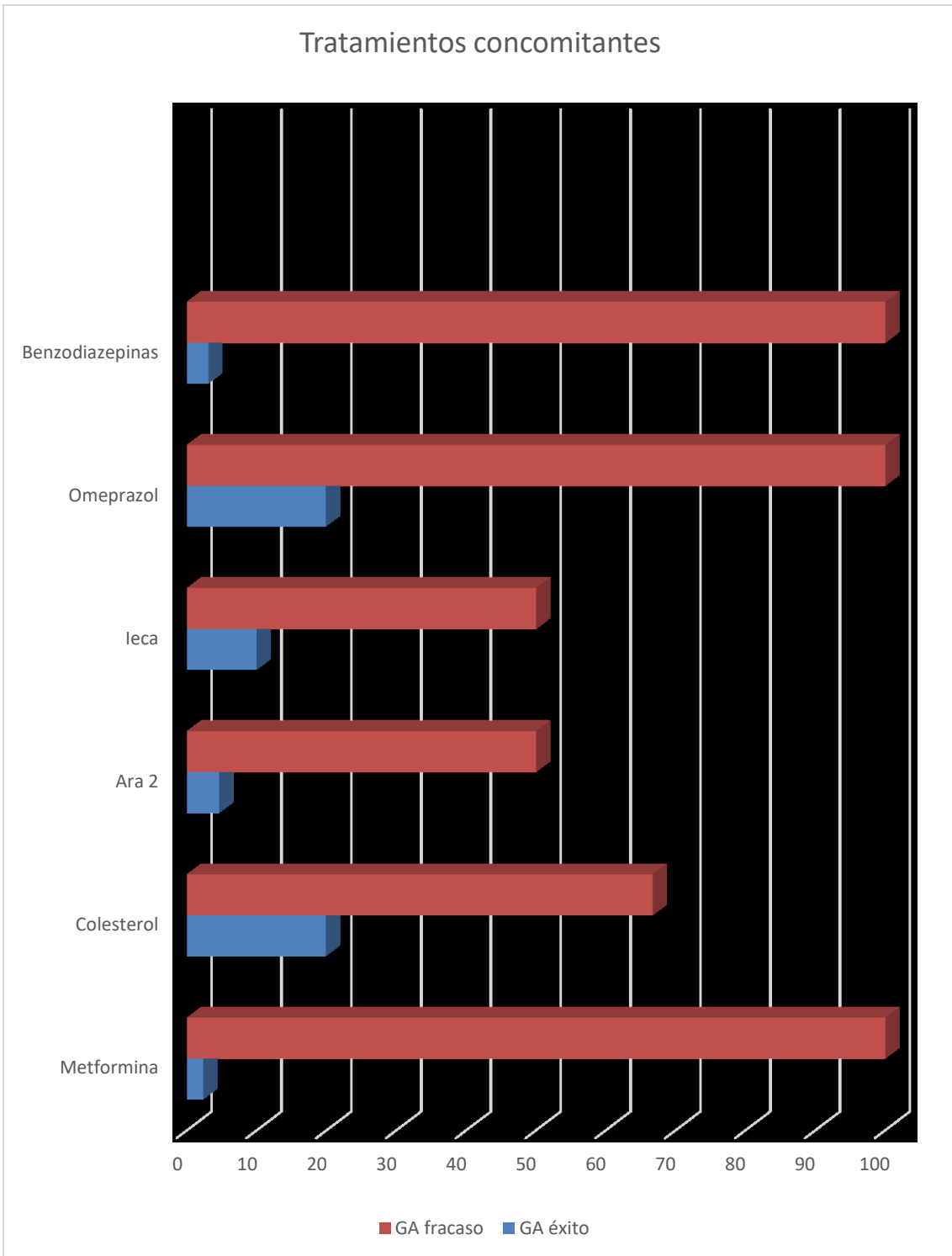


Figura 101: Distribución de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GA éxito y fracaso.



El gráfico 102. Distribución de los tratamientos de los diagnósticos secundarios en el grupo GA éxito y fracaso.

8.03.Diagnósticos secundarios en el grupo GB con éxito y fracaso.

Diagnósticos secundarios.	Codificación	GB éxito	GB fracaso	General
		n=50	n=39	
Cancer	2.3.	6	6	12
Cardio-circulatorio	2.4.			
Hta	2.4.1.	6	20	26
Diabetes	2.5.			
Diabetes tipo 2	2.5.2	6	26	32
Digestivo	2.6.	20	6	26
Dislipemia	2.6.3.	20	0	20
Prostata	2.8.			
Hbp	2.8.1	2	5	7
Psiquiatrico	2.9.			
Ansiedad	2.9.1.	0	8	8
Depresion	2.9.2.	0	4	4
Traumatologico	2.13.	13	9	22
Antecedentes quirurgicos	3.			
Abdominal	3.1.	26	13	39
Pelviano	3.3.	20	16	36
Adenomectomia prostatica	3.4.	0	2	2
Hemorroidectomia	3.8.	0	2	2
Tratamientos				
Metformina	4.2.	6	26	32
Colesterol	4.11.	20	0	20
Hta				
Ara 2	4.13.	3	6	9
Ieca	4.15.	3	13	16
Omeprazol	4.24.	2	5	7
Benzodiazepinas	4.25.	0	12	12

Tabla 44. Distribución de los diagnósticos secundarios en el grupo GB éxito y fracaso.

Diagnosticos secundarios.	Codificación	GB éxito		GB fracaso		p
		n=50	%	n=39	%	
Cancer	2.3.	6	12	6	15,38	0.7577
Cardio-circulatorio	2.4.					
Hta	2.4.1.	6	12	20	51,28	0.0001
Diabetes	2.5.					
Diabetes tipo 2	2.5.2	6	12	26	66,67	0.0001
Digestivo	2.6.	20	40	6	15,38	0.0179
Dislipemia	2.6.3.	20	40	0	0,00	0.0001
Prostata	2.8.					
Hbp	2.8.1	2	4	5	12,82	0.2327
Psiquiatrico	2.9.					
Ansiedad	2.9.1.	0	0	8	20,51	0.0001
Depresion	2.9.2.	0	0	4	10,26	0.0001
Traumatologico	2.13.	13	26	9	23,08	0.8065
Antecedentes quirurgicos	3.					
Abdominal	3.1.	26	52	13	33,33	0.0893
Pelviano	3.3.	20	40	16	41,03	1.0000
Adenomectomia prostatica	3.4.	0	0	2	5,13	0.1892
Hemorroidectomia	3.8.	0	0	2	5,13	0.1892
Tratamientos						
Metformina	4.2.	6	12	26	66,67	0.0001
Colesterol	4.11.	20	40	0	0,00	0.0001
Hta						
Ara 2	4.13.	3	6	6	15,38	0.1487
Ieca	4.15.	3	6	13	33,33	0.0001
Omeprazol	4.24.	2	4	5	12,82	0.1337
Benzodiazepinas	4.25.	0	0	12	30,77	0.0001

La tabla 45. Comparación de los diagnósticos secundarios en el grupo GB éxito y fracaso.

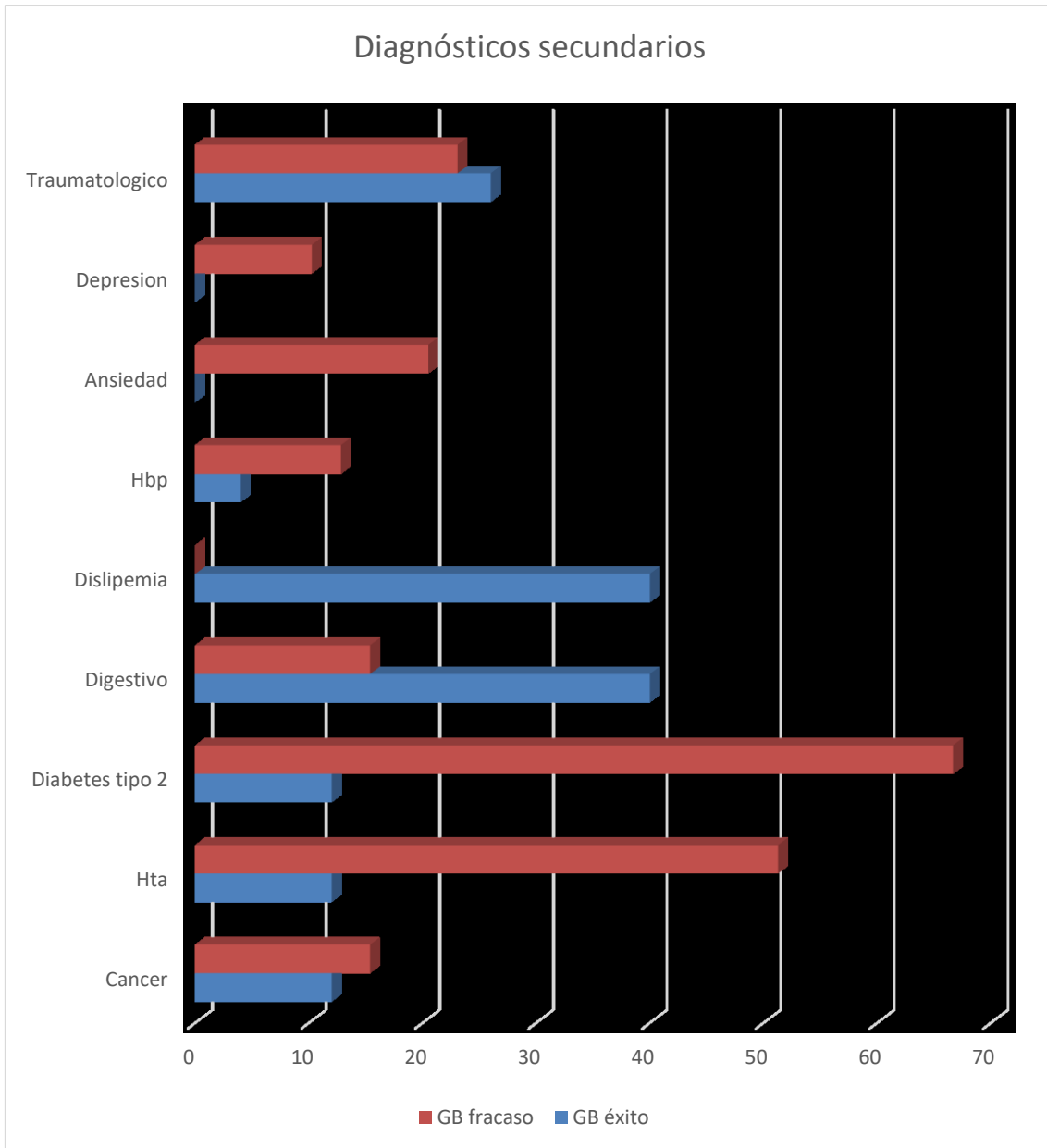


Figura 103. Distribución de los diagnósticos secundarios en el grupo GB éxito y fracaso.

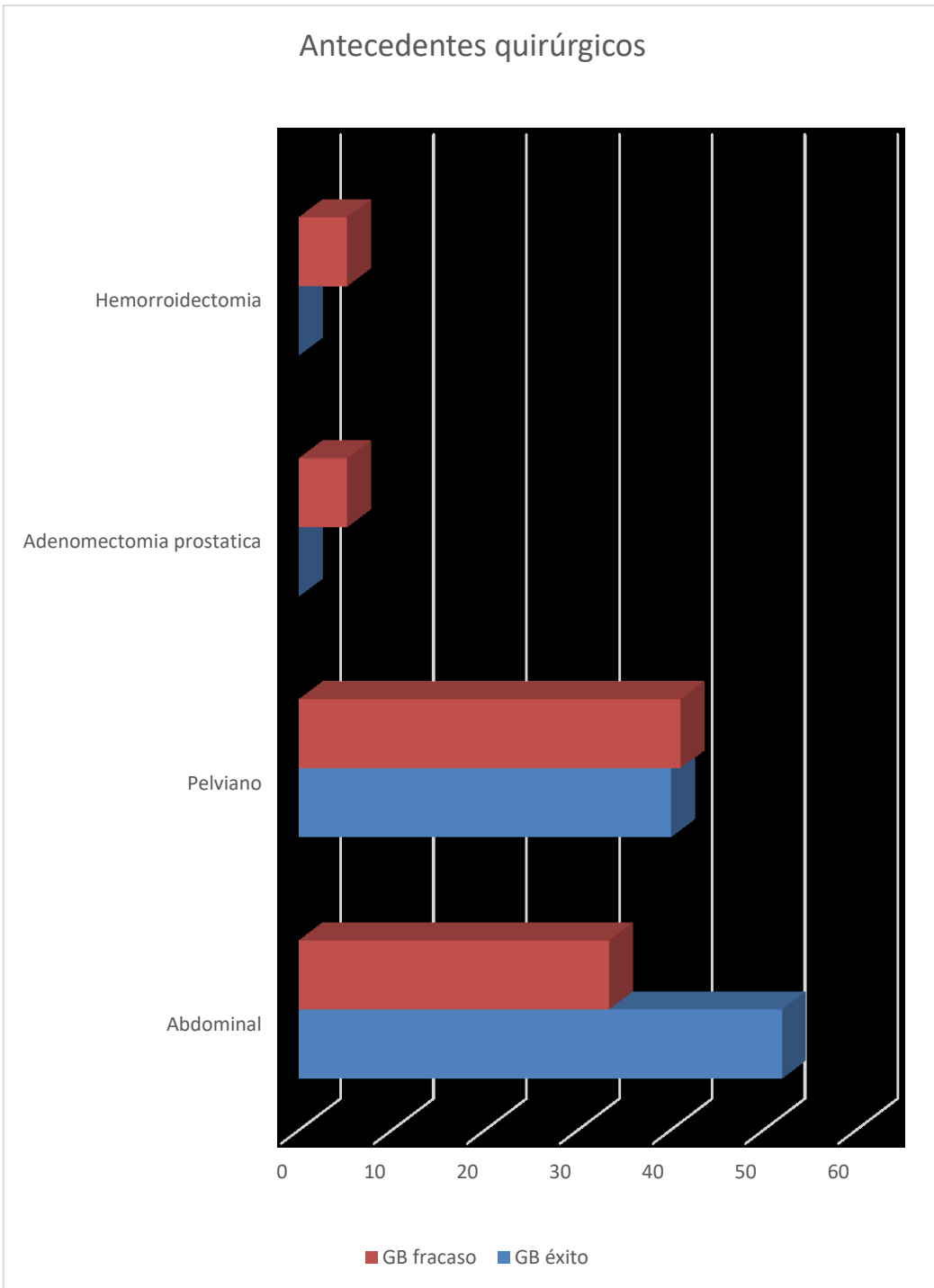


Figura 104. Distribución de los antecedentes quirúrgicos previos en el grupo GB éxito y fracaso.

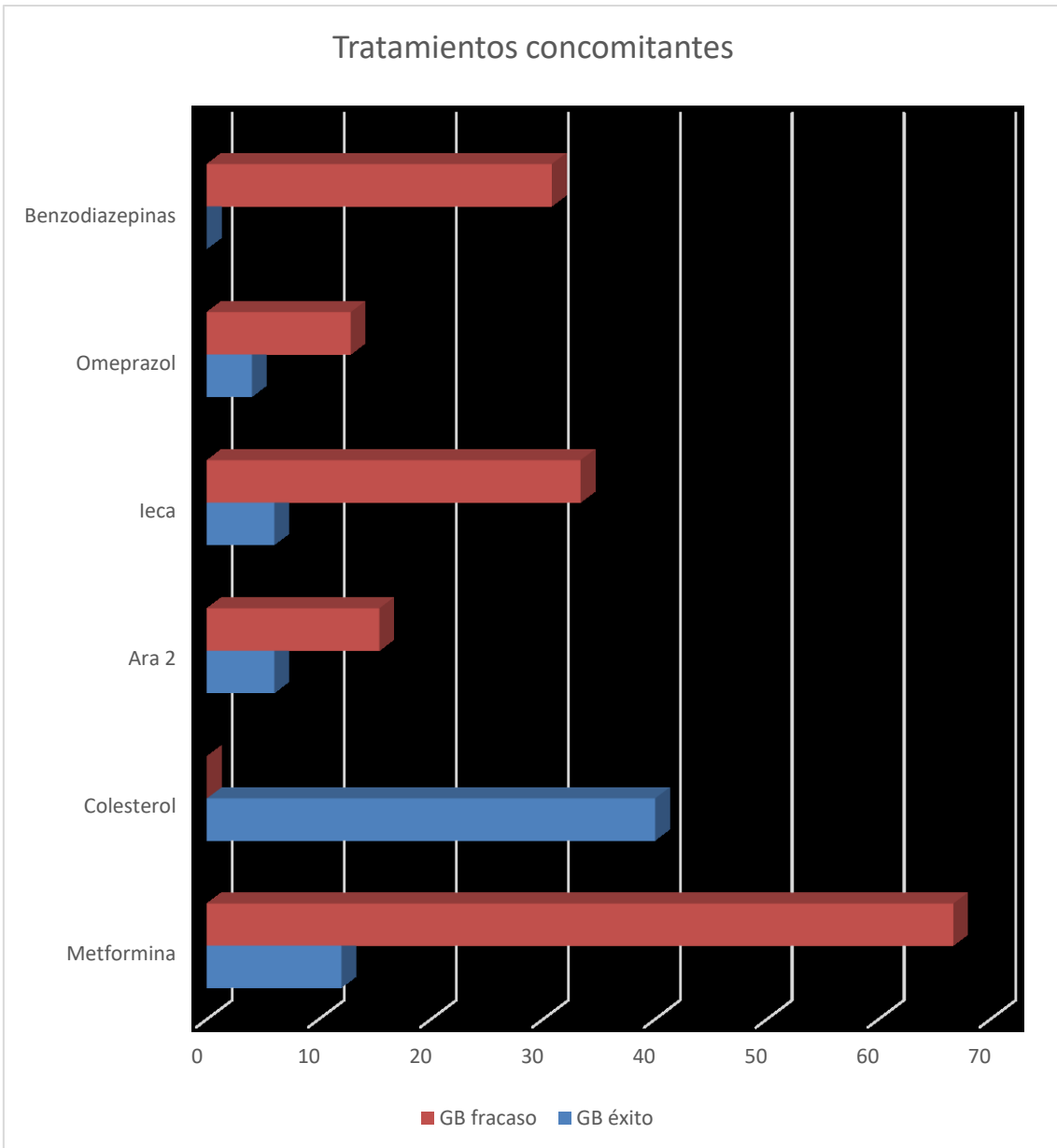


Figura 105. Distribución de los tratamientos de los diagnósticos secundarios en el grupo GB éxito y fracaso.

8.04.Diagnósticos secundarios en el grupo GA y GB con éxito.

Diagnosticos secundarios.	Codificación	GA éxito	GB éxito	
		n=131	n=50	
Cancer	2.3.	0	6	6
Cardio-circulatorio	2.4.			
Hta	2.4.1.	50	6	56
Diabetes	2.5.			
Diabetes tipo 2	2.5.2	3	6	9
Digestivo	2.6.	86	20	106
Dislipemia	2.6.3.	26	20	46
Prostata	2.8.			
Hbp	2.8.1	3	2	5
Psiquiatrico	2.9.			
Ansiedad	2.9.1.	3	0	3
Depresion	2.9.2.	2	0	2
Traumatologico	2.13.		13	13
Antecedentes quirurgicos	3.			
Abdominal	3.1.	50	26	76
Pelviano	3.3.	0	20	20
Adenomectomia prostatica	3.4.	1	0	1
Hemorroidectomia	3.8.	2	0	2
Tratamientos				
Metformina	4.2.	3	6	9
Colesterol	4.11.	26	20	46
Hta				
Ara 2	4.13.	6	3	9
Ieca	4.15.	13	3	16
Omeprazol	4.24.	26	2	28
Benzodiazepinas	4.25.	4	0	4

Tabla 46. Distribución de los diagnósticos secundarios en el grupo GA y GB con éxito.

Diagnosticos secundarios.	Codificación	GA éxito		GB éxito		p
		n=131	%	n=50	%	
Cancer	2.3.	0	0,00	6	12	0.0004
Cardio-circulatorio	2.4.					
Hta	2.4.1.	50	38,17	6	12	0.0006
Diabetes	2.5.					
Diabetes tipo 2	2.5.2	3	2,29	6	12	0.0144
Digestivo	2.6.	86	65,65	20	40	0.0023
Dislipemia	2.6.3.	26	19,85	20	40	0.0075
Prostata	2.8.					
Hbp	2.8.1	3	2,29	2	4	0.6174
Psiquiatrico	2.9.					
Ansiedad	2.9.1.	3	2,29	0	0	0.5620
Depresion	2.9.2.	2	1,53	0	0	0.7620
Traumatologico	2.13.			13	26	
Antecedentes quirurgicos	3.	0	0,00			
Abdominal	3.1.	50	38,17	26	52	0.0961
Pelviano	3.3.	0	0,00	20	40	0.0001
Adenomectomia prostatica	3.4.	1	0,76	0	0	1.0000
Hemorroidectomia	3.8.	2	1,53	0	0	1.0000
Tratamientos						
Metformina	4.2.	3	2,29	6	12	0.0144
Colesterol	4.11.	26	19,85	20	40	0.5088
Hta						
Ara 2	4.13.	6	4,58	3	6	0.7088
Ieca	4.15.	13	9,92	3	6	0.5622
Omeprazol	4.24.	26	19,85	2	4	0.0100
Benzodiazepinas	4.25.	4	3,05	0	0	0.5767

La tabla 47.Comparación de los diagnósticos secundarios en el grupo GA y GB con éxito.

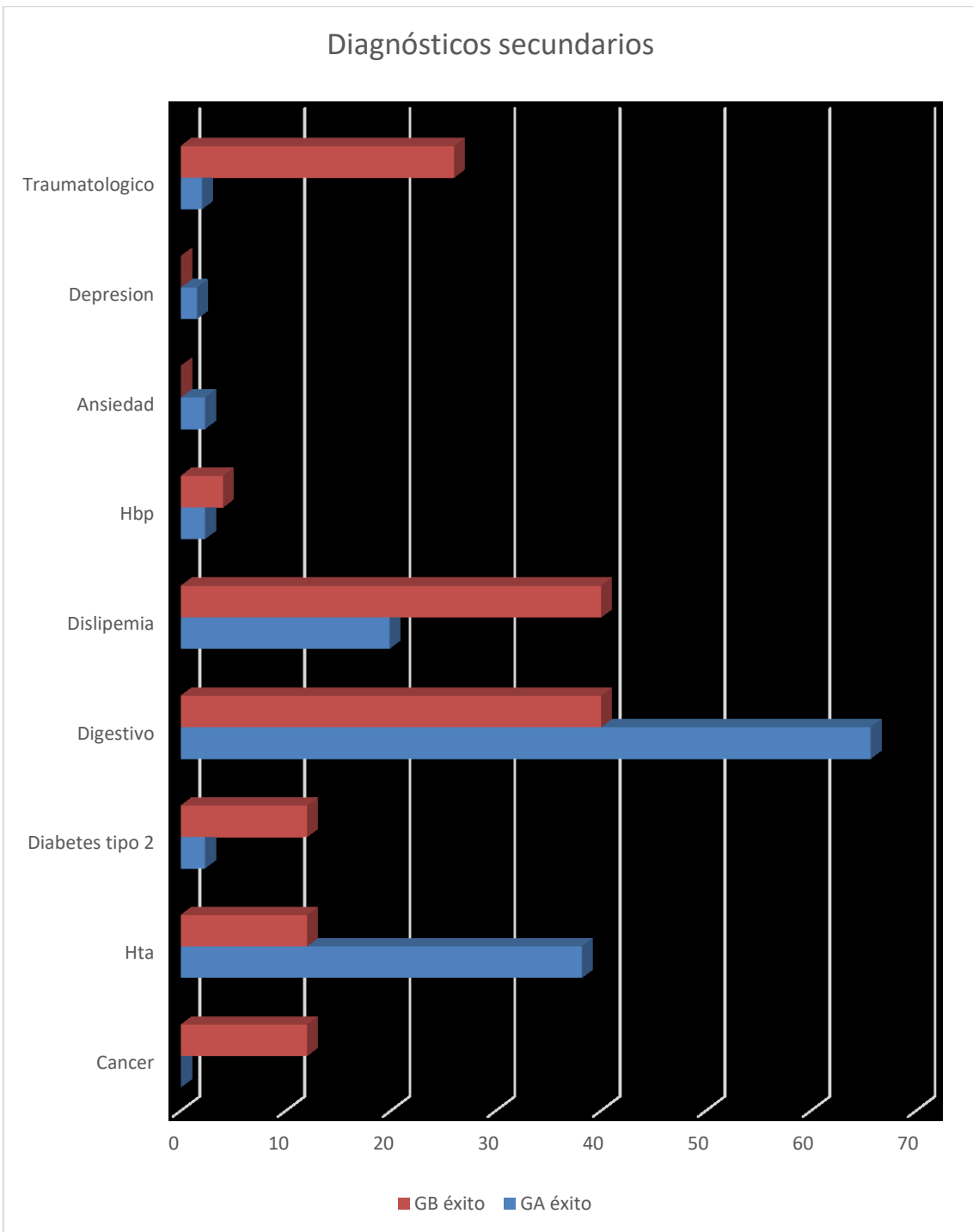


Figura 106. Distribución de los diagnósticos secundarios en grupos GA y GB éxito.

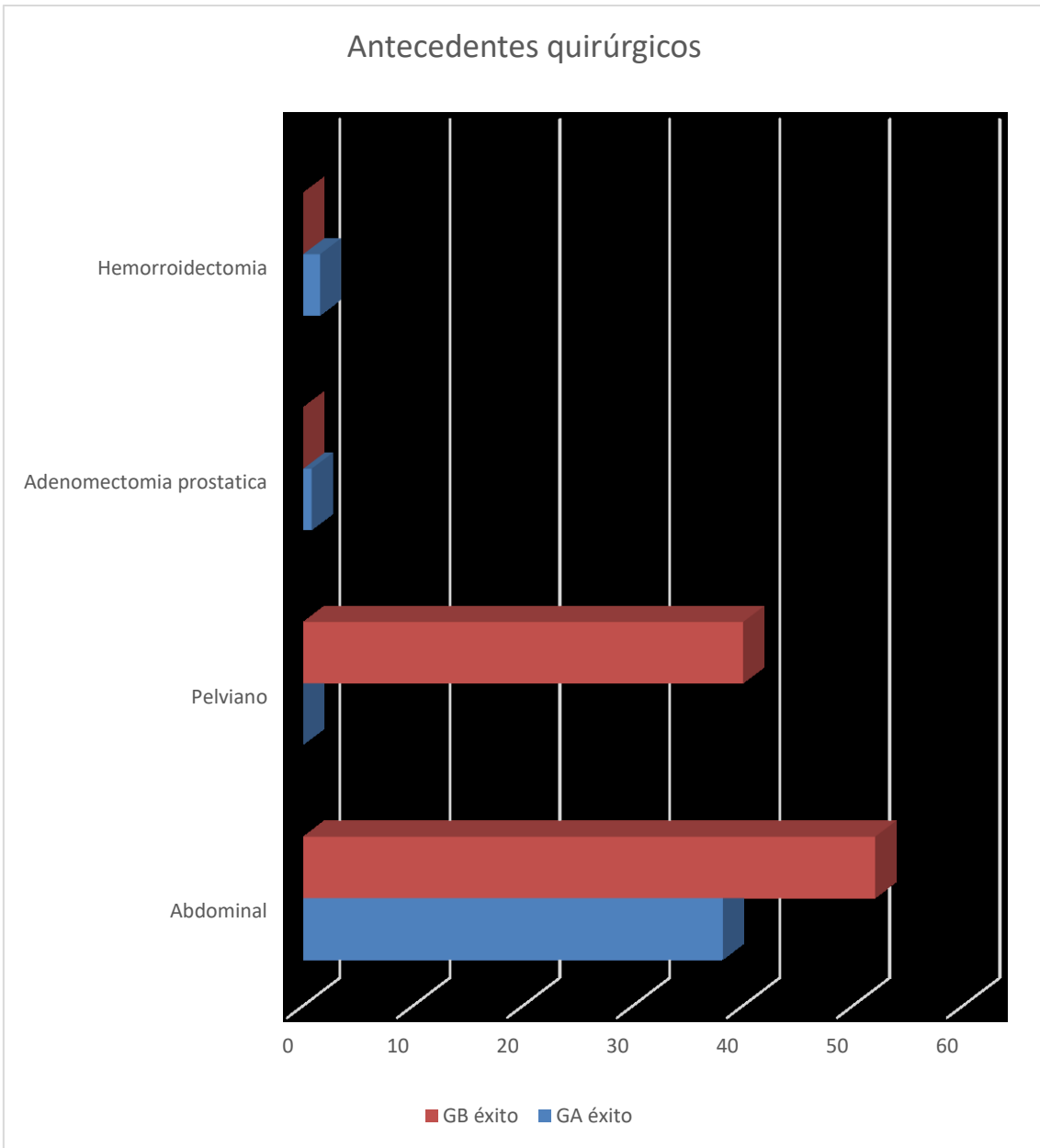


Figura 107. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en los grupos GA y GB éxito.

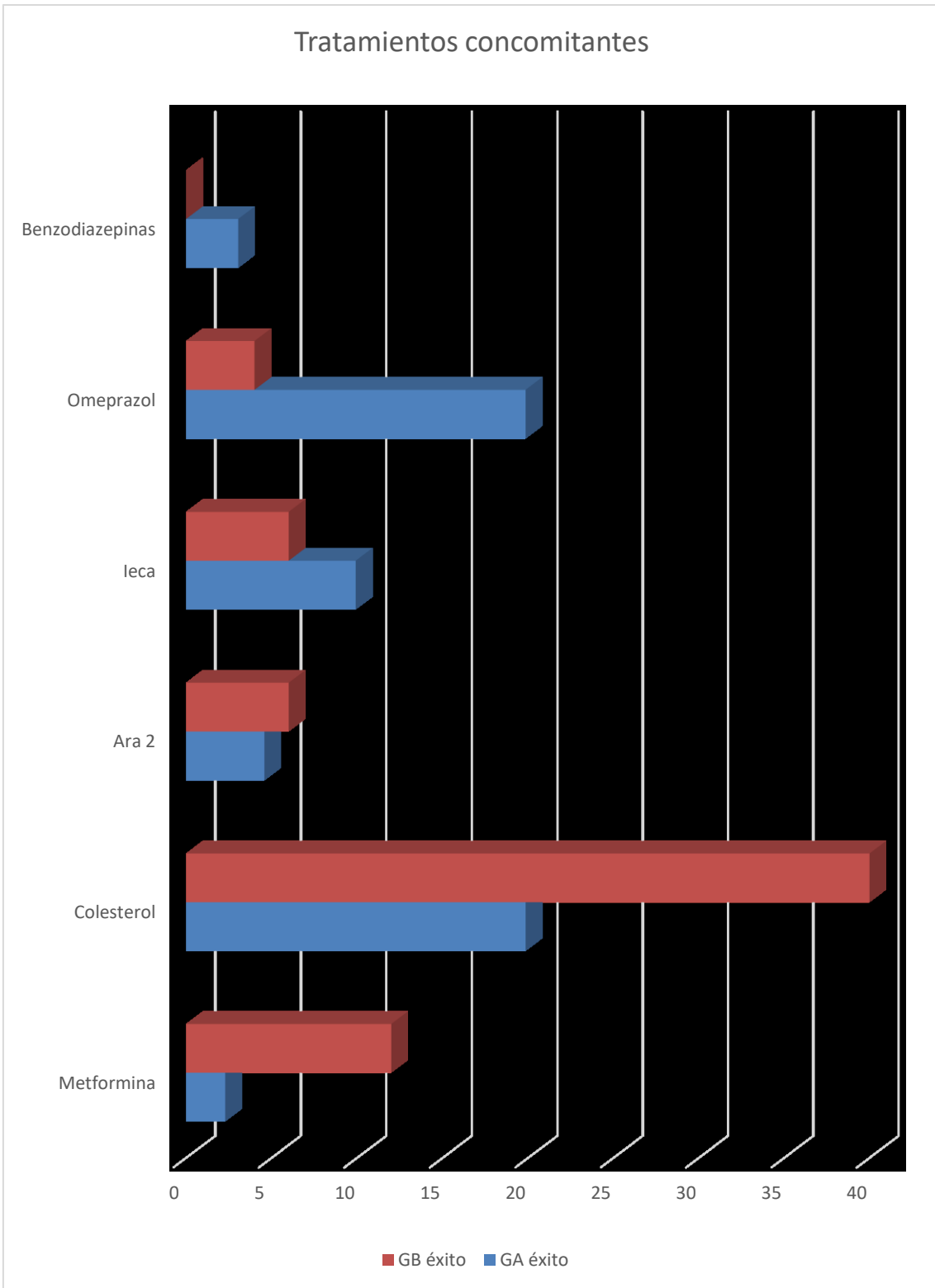


Figura 108. Distribución de los tratamientos de los diagnósticos secundarios en grupos GA y GB con éxito.

8.05. Diagnósticos secundarios en el grupo GA y GB con fracaso.

Diagnosticos secundarios.	Codificación	GA fracaso	GB fracaso	
		n=6	n=39	General
Cancer	2.3.	6	6	12
Cardio-circulatorio	2.4.			
HTA	2.4.1.	6	20	26
Diabetes	2.5.			
Diabetes tipo 2	2.5.2	6	26	32
Digestivo	2.6.	6	6	12
Dislipemia	2.6.3.	4	0	4
Prostata	2.8.			
Hbp	2.8.1	2	5	7
Psiquiatrico	2.9.			
Ansiedad	2.9.1.	4	8	12
Depresion	2.9.2.	2	4	6
Traumatologico	2.13.	2	9	11
Antecedentes quirurgicos	3.			
Abdominal	3.1.	6	13	19
Pelviano	3.3.	3	16	19
Adenomectomia prostatica	3.4.	5	2	7
Hemorroidectomia	3.8.	4	2	6
Tratamientos				
Metformina	4.2.	6	26	32
Colesterol	4.11.	4	0	4
Hta				
Ara 2	4.13.	3	6	9
Ieca	4.15.	3	13	16
Omeprazol	4.24.	6	5	11
Benzodiazepinas	4.25.	6	12	18

Tabla 48. Distribución de los diagnósticos secundarios en el grupo GA y GB fracaso.

Diagnosticos secundarios.	Codificación	GA fracaso		GB fracaso		p
		n=6	%	n=39	%	
Cancer	2.3.	6	100,00	6	15,38	0.0001
Cardio-circulatorio	2.4.					
Hta	2.4.1.	6	100,00	20	51,28	0.0316
Diabetes	2.5.					
Diabetes tipo 2	2.5.2	6	100,00	26	66,67	0.1601
Digestivo	2.6.	6	100,00	6	15,38	0.0001
Dislipemia	2.6.3.	4	66,67	0	0,00	0.0001
Prostata	2.8.					
Hbp	2.8.1	2	33,33	5	12,82	0.2297
Psiquiatrico	2.9.					
Ansiedad	2.9.1.	4	66,67	8	20,51	0.0354
Depresion	2.9.2.	2	33,33	4	10,26	0.1753
Traumatologico	2.13.	2	33,33	9	23,08	0.0103
Antecedentes quirurgicos	3.					
Abdominal	3.1.	6	100,00	13	33,33	0.0033
Pelviano	3.3.	3	50,00	16	41,03	0.6861
Adenomectomia prostatica	3.4.	5	83,33	2	5,13	0.0001
Hemorroidectomia	3.8.	4	66,67	2	5,13	0.0014
Tratamientos						
Metformina	4.2.	6	100,00	26	66,67	0.1601
Colesterol	4.11.	4	66,67	0	0,00	0.0001
Hta						
Ara 2	4.13.	3	50,00	6	15,38	0.0839
Ieca	4.15.	3	50,00	13	33,33	0.6501
Omeprazol	4.24.	6	100,00	5	12,82	0.0001
Benzodiazepinas	4.25.	6	100,00	12	30,77	0.0023

Tabla 49. Comparación de los diagnósticos secundarios en el grupo GA y GB con fracaso.

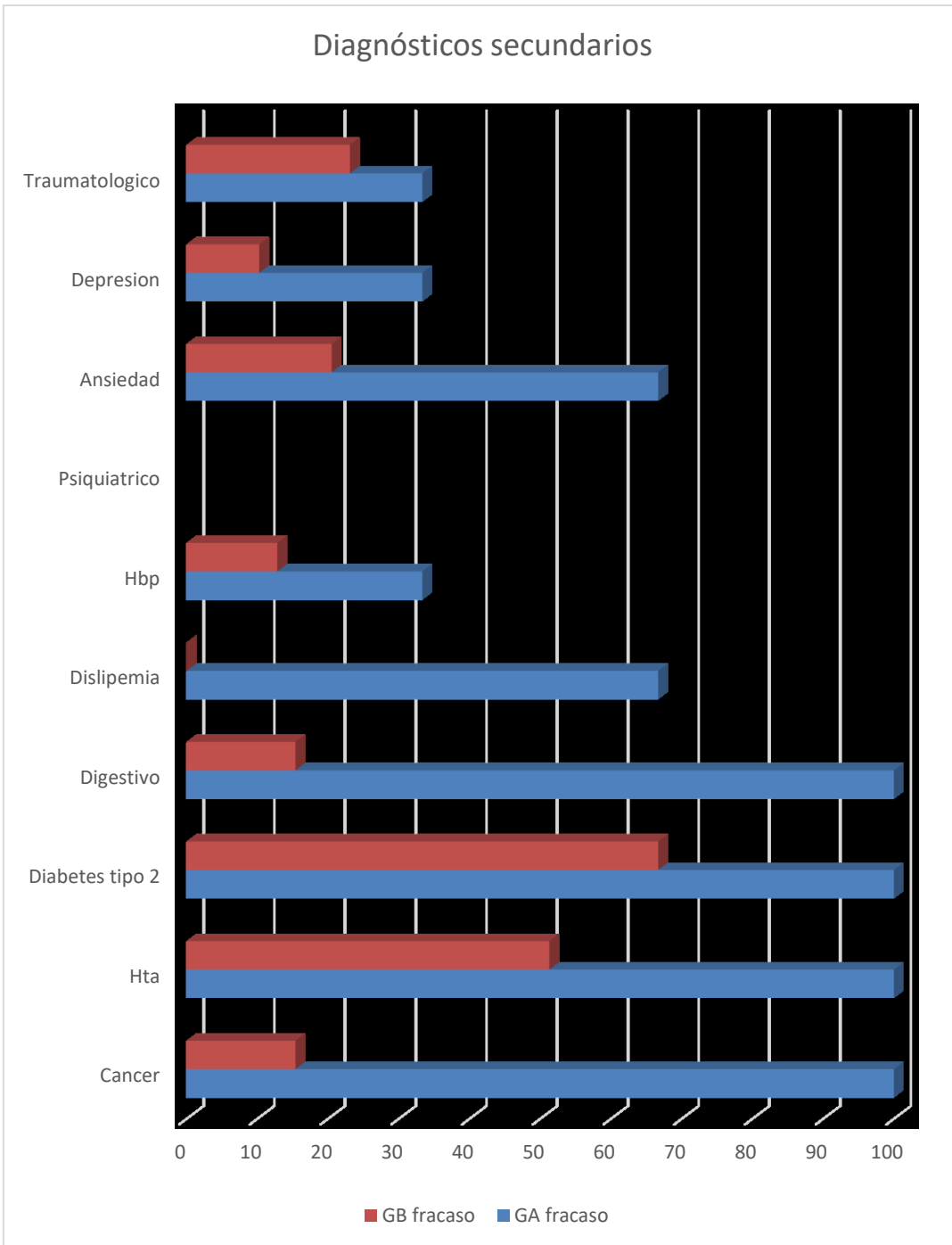


Figura 109. Distribución de los diagnósticos secundarios en grupos GA y GB con fracaso.

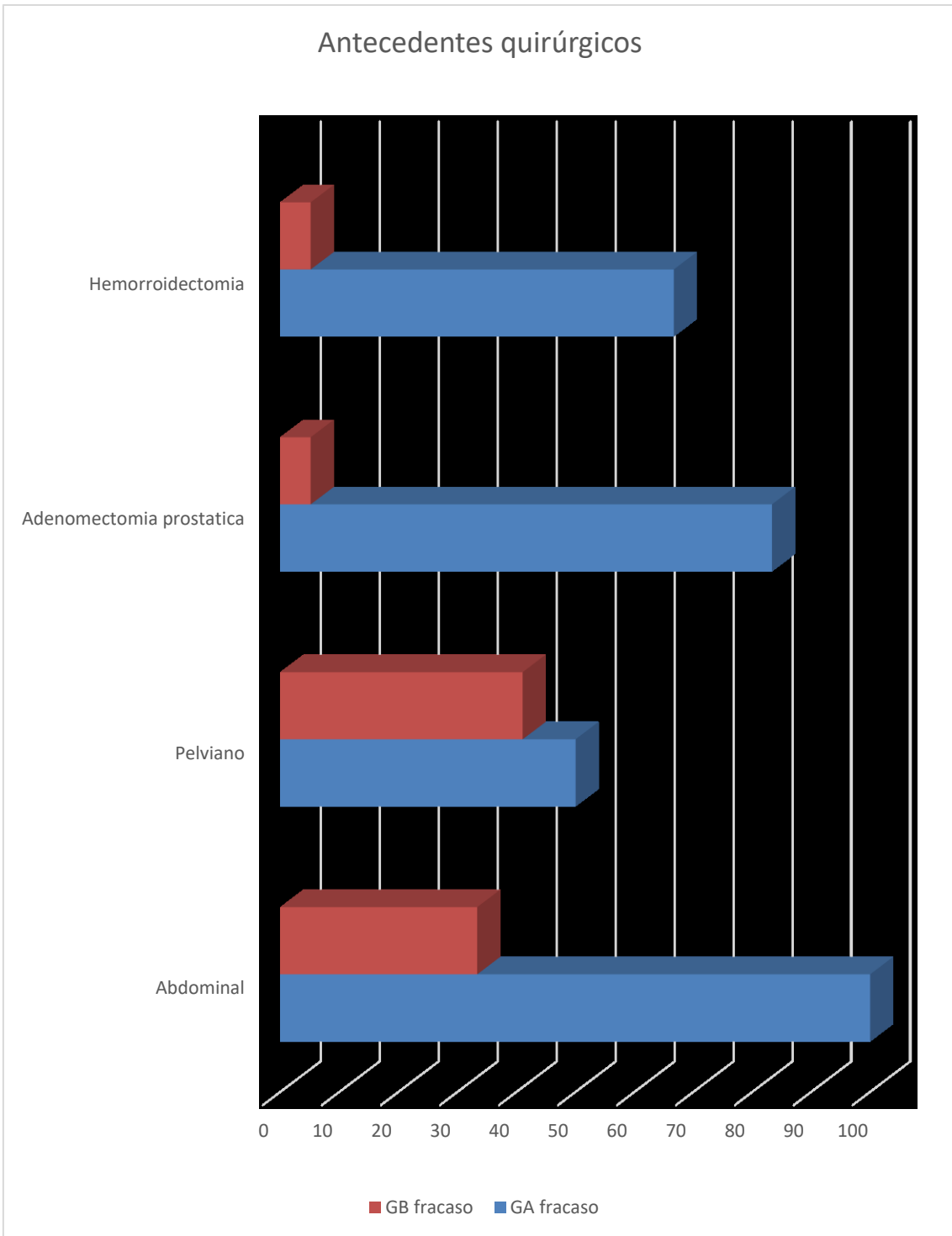


Figura 110. Distribución de los antecedentes quirúrgicos en los grupos GA y GB fracaso.

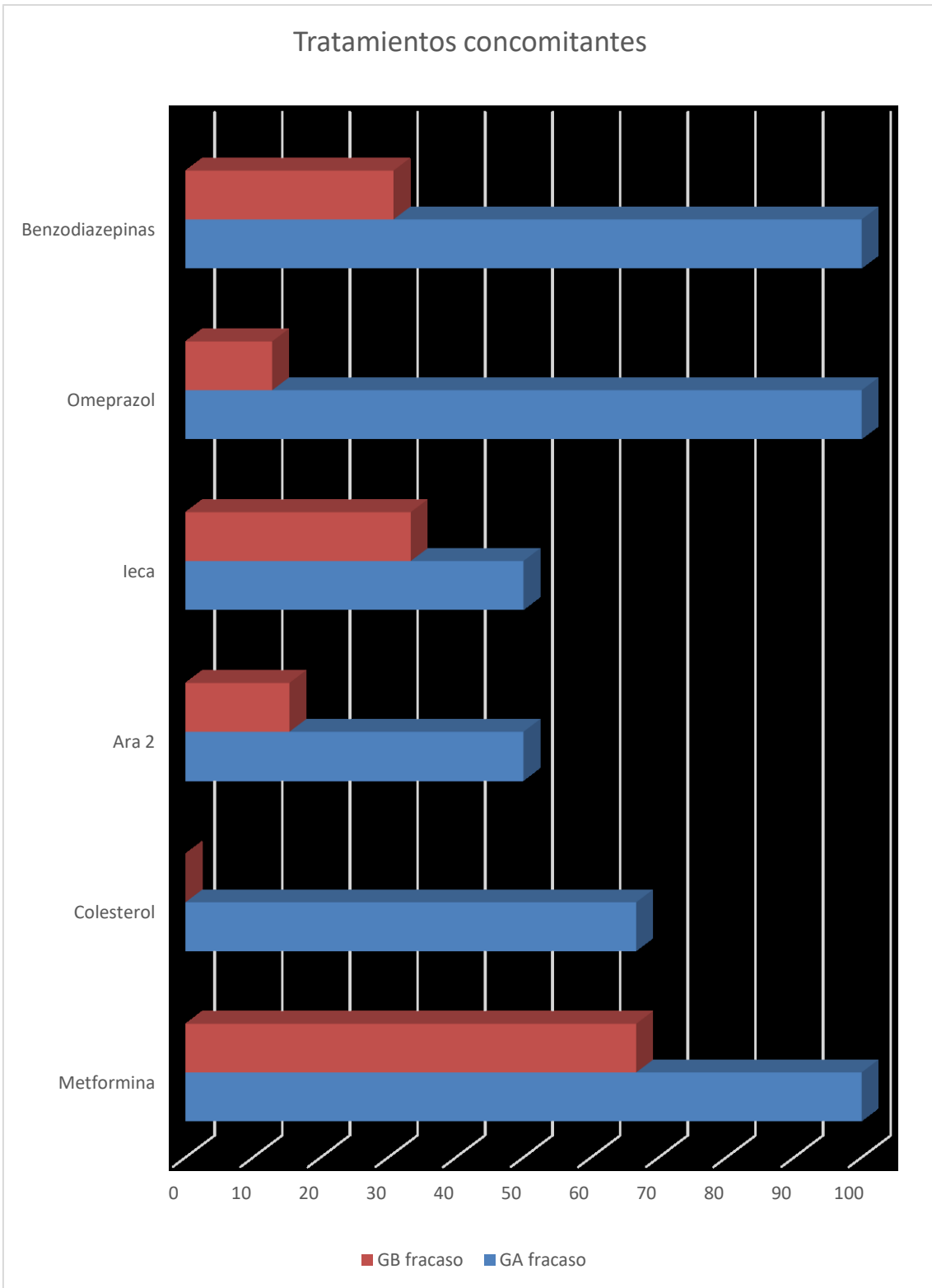


Figura 111. Distribución de los tratamientos de los diagnósticos secundarios en grupos GA y GB fracaso.

9. Dispositivos

9.01. Dispositivos en el grupo GA y GB.

Dispositivo	TOT	REMEEEX®	ATOMS®/PHORBAS®	General
GA	56	79	2	137
GB	26	46	17	89

Tabla 49. Distribución de los Dispositivos en el grupo GA y GB

Dispositivo	TOT n=82	%	REMEEEX® n=125	%	p
GA	56	68,29	79	63,20	0.5508
GB	26	31,71	46	36,80	0.5508
Dispositivo	TOT n=82	%	ATOMS®/PHORBAS®/PHORBAS®= 19	%	p
GA	56	68,29	2	10,53	0.0001
GB	26	31,71	17	89,47	0.0001
Dispositivo	REMEEEX® n=125	%	ATOMS®/PHORBAS®= 19	%	p
GA	79	63,20	2	10,53	0.0001
GB	46	36,80	17	89,47	0.0001

Tabla 50. Comparación de los Dispositivos en el grupo GA y GB

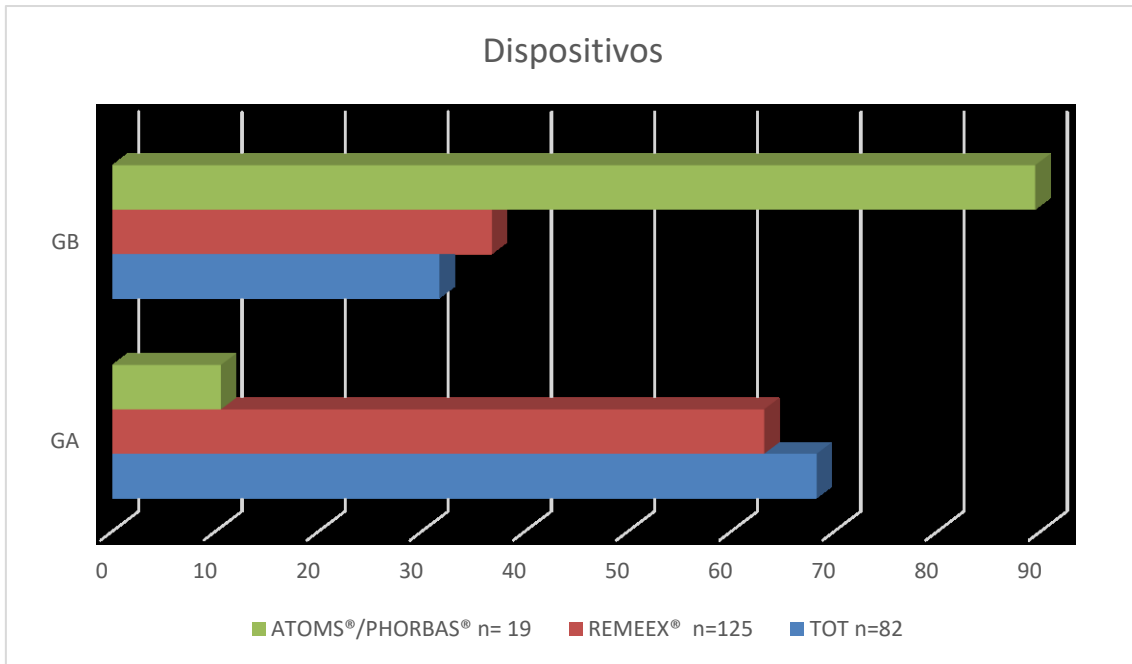


Figura 112. Distribución de los Dispositivos en grupos GA y GB.

9.02. Dispositivos en el grupo GA con éxito y fracaso.

Dispositivo	TOT	REMEEX®	ATOMS®/PHORBAS®	
GA éxito	45	83	3	131
GA fracaso	4	1	1	6

Tabla 51. Distribución de los Dispositivos en el grupo GA éxito y fracaso.

Dispositivo	TOT n=49	%	REMEEEX® n=84	%	p
GA éxito	45	91,84	83	98,81	0.0613
GA fracaso	4	8,16	1	1,19	0.0613
Dispositivo	TOT n=49	%	ATOMS®/PHORBAS® n=4	%	p
GA éxito	45	91,84	3	75,00	0.3355
GA fracaso	4	8,16	1	25,00	0.3355
Dispositivo	REMEEEX® n=84	%	ATOMS®/PHORBAS® n=4	%	p
GA éxito	83	98,81	3	75,00	0.0893
GA fracaso	1	1,19	1	25,00	0.0893

Tabla 52. Comparación de los Dispositivos en el grupo GA con éxito y fracaso.

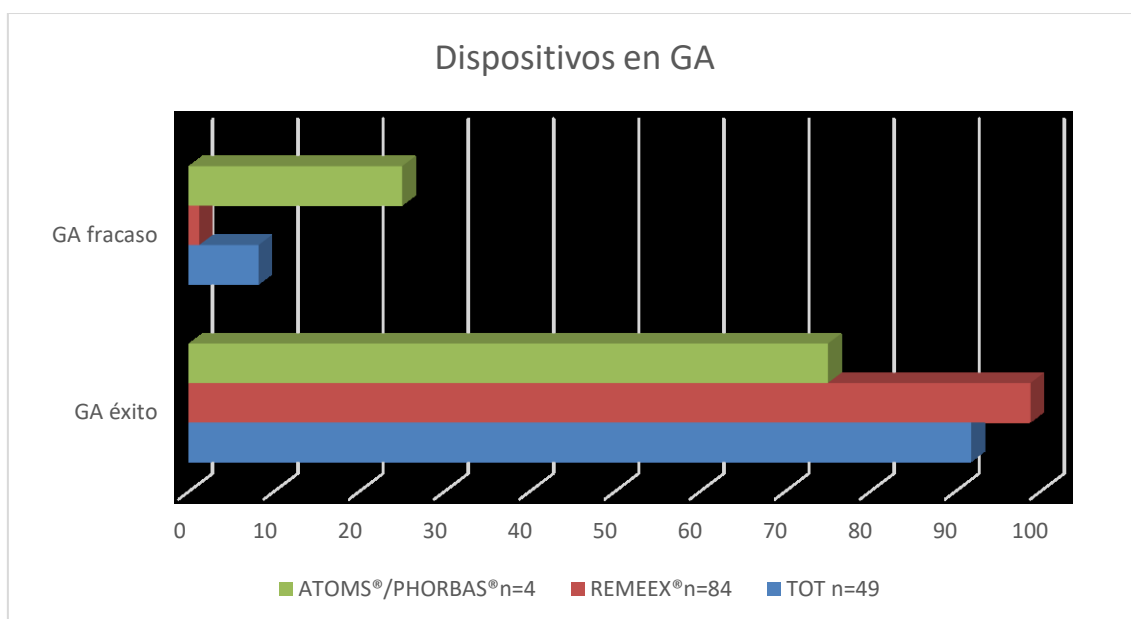


Figura 113. Distribución de los Dispositivos en grupos GA con éxito y fracaso.

9.03. Dispositivos en el grupo GB con éxito y fracaso.

Dispositivo	TOT	REMEEX®	ATOMS®/PHORBAS®	
GB éxito	16	21	13	50
GB fracaso	10	26	3	39

Tabla 53. Distribución de los Dispositivos en el grupo GB con éxito y fracaso.

Dispositivo	TOT n=26	%	REMEEX® n=47	%	p
GB éxito	16	61,54	21	44,68	0.2231
GB fracaso	10	38,46	26	55,32	0.2231
Dispositivo	TOT n=26		ATOMS®/PHORBAS® n=16		p
GB éxito	16	61,54	13	81,25	0.3033
GB fracaso	10	38,46	3	18,75	0.3033
Dispositivo	REMEEX® n=47	%	ATOMS®/PHORBAS® n=16		p
GB éxito	21	44,68	13	81,25	0.0188
GB fracaso	26	55,32	3	18,75	0.0188

Tabla 54. Comparación de los Dispositivos en los grupos GB éxito y fracaso.

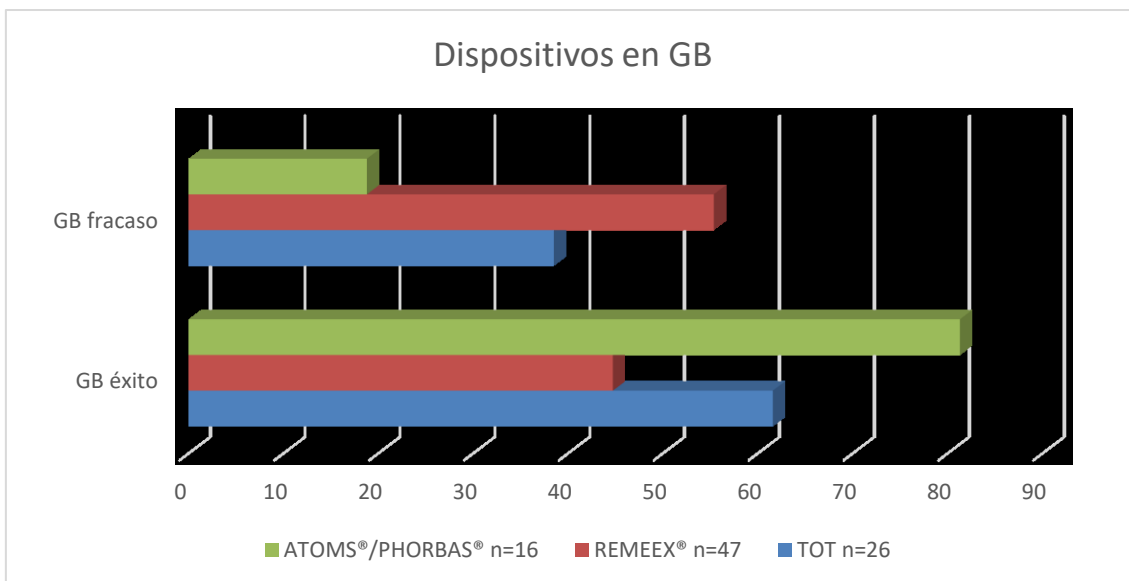


Figura 114. Distribución de los Dispositivos en los grupos GB éxito y fracaso.

9.04. Dispositivos en el grupo GA y GB con éxito.

Dispositivo	GA éxito	GB éxito	General
TOT	45	16	61
REMEEX®	83	21	104
ATOMS®/PHORBAS®	3	13	16

Tabla 55. Distribución de los Dispositivos en el grupo GA y GB con éxito.

Dispositivo	GA éxito n=131	%	GB éxito n=50	%	p
TOT	45	34,35	16	32,00	0.0035
REMEEX®	83	63,36	21	42,00	0.0001
ATOMS®/PHORBAS®	3	2,29	13	26,00	1.0000

Tabla 56. Comparación de los Dispositivos en los grupos GA y GB éxito.

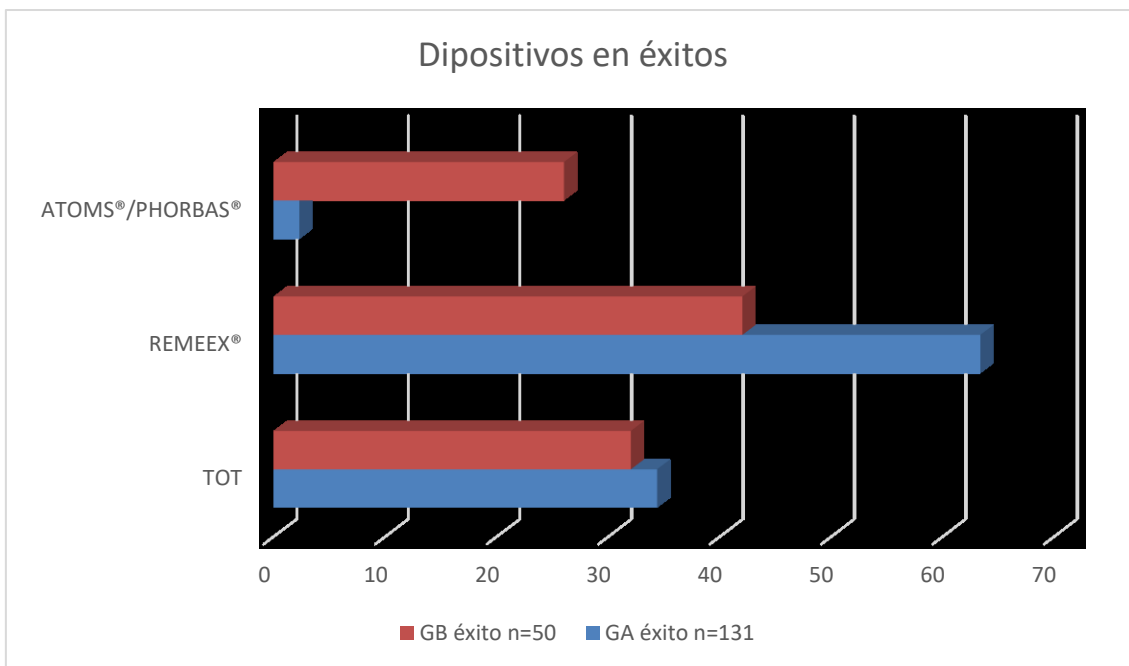


Figura 115. Distribución de los Dispositivos entre los grupos GA y GB éxito.

9.05. Dispositivos en el grupo GA y GB con fracaso.

Dispositivo	GA fracaso	GB fracaso	
TOT	4	10	14
REMEEX®	1	26	27
ATOMS®/PHORBAS®	1	3	4

Tabla 57. Distribución de los Dispositivos en los grupos GA y GB fracaso.

Dispositivo	GA fracaso n=6	%	GB fracaso n=39	%	
TOT	4	66,67	10	25,64	0.0035
REMEEX®	1	16,67	26	66,67	0.0001
ATOMS®/PHORBAS®	1	16,67	3	7,69	1.0000

Tabla 58. Comparación de los Dispositivos en los grupos GA y GB fracaso.

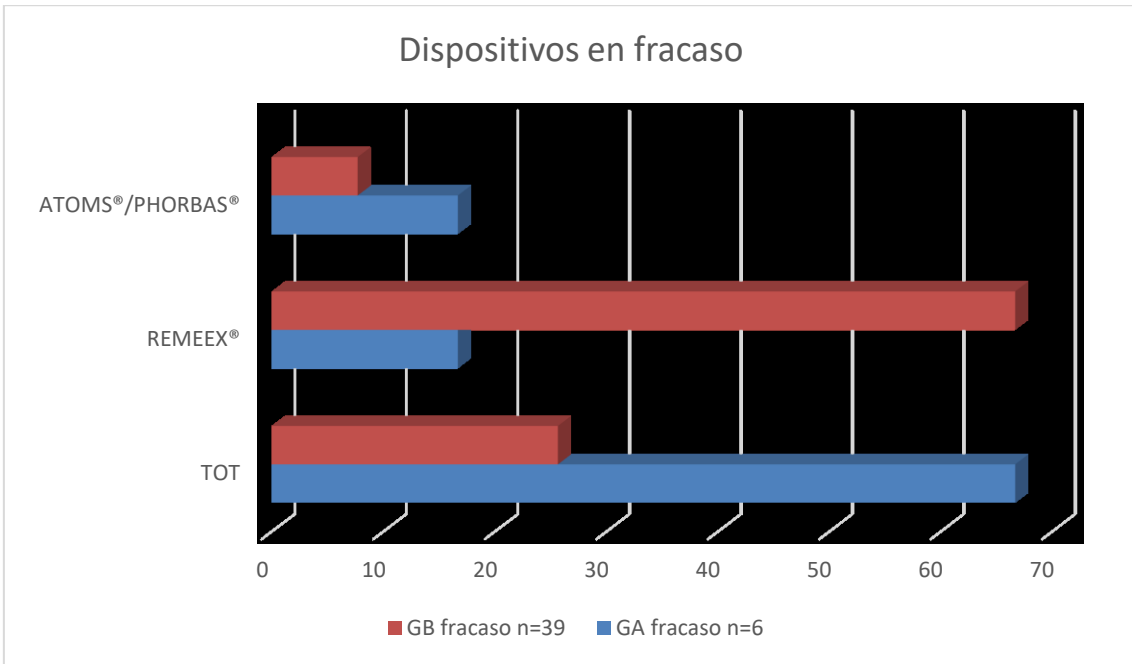


Figura 116. Distribución de los Dispositivos entre los grupos GA y GB fracaso.

V. DISCUSSION

El cáncer de próstata es uno de los tumores más frecuentes en el mundo. Uno de cada ocho hombres, desarrollará cáncer de próstata a lo largo de su vida, siendo la tercera neoplasia en hombres a nivel mundial y la primera en los países desarrollados si exceptuamos el cáncer de piel (323), habiendo aumentado su incidencia en los últimos años con el uso de la detección en sangre del PSA (324).

Además, debido al envejecimiento de la población, se espera que la incidencia aumente sustancialmente en las próximas décadas, lo que lo convierte en un gran problema de salud pública.

En este momento existen múltiples tratamientos locales, siendo la radioterapia y la cirugía los dos tratamientos locales potencialmente curativos en el cáncer de próstata localizado. Ambos tratamientos presentan altas tasas de control local y supervivencia global, así como un buen perfil de seguridad, (179). Siendo además los tratamientos recomendados por las guías de la práctica clínica, tanto la NICE actualizada en Mayo de 2019 (325), la NCCN actualizada también este año, en abril de 2019 (325) y la guía de la EAU-ESTRO-SIOG, (4).

Sin embargo, tanto la cirugía como la radioterapia, se asocian a efectos secundarios no despreciables, que impactan en la calidad de vida de los pacientes, siendo los dominios más frecuentemente alterados la función sexual, urinaria e intestinal. (Tabla xxx). El dominio urinario es tremendamente relevante a la hora de valorar la calidad de vida percibida por el paciente.

				CIRUGÍA	RTE
GU	Incontinencia Uso almohadillas absorbentes	6 meses		46%	5%
		6 años		17%	4%
	Síntomas irritativos obstructivos	FMD <3h	6 meses	46%	55%
			6 años	33%	33%
		Nicturia ≥2	6 meses	39%	59%
			6 años	27%	34%
GI	Mayor frecuencia hábito intestinal o heces sueltas + de la mitad del tiempo	6 meses		14%	25%
		6 años		12%	15%
	Incontinencia fecal >1 vez semana	6 meses		1%	5%
		6 años		2%	4%
	Rectorragia ≥mitad de las deposiciones	6 meses		0.3%	3.8%
		6 años		1%	5.6%
Función sexual	67% inicial erecciones suficientemente firmes para el coito	6 meses		12%	22%
		6 años		17%	27%
Calidad de vida	Las comparaciones de la calidad de vida relacionada con la salud no revelaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en las puntuaciones de salud física y mental.				

Tabla 59: Tabla comparativa de la toxicidad producida por cirugía o radioterapia externa en cáncer de próstata localizado. GU: genitourinario, GI: gastrointestinal, RTE: radioterapia externa. Elaboración propia de la autora basada en los datos del ensayo Protect (179).

		Prostatectomía radical	Radioterapia radical
Problemas con la continencia urinaria	Incontinencia urinaria (6 meses)	71%	38%
	Incontinencia urinaria (6 años)	69%	49%
Incontinencia urinaria moderada o severa	Incontinencia urinaria (6 meses)	19%	6%
	Incontinencia urinaria (6 años)	13%	5%

Tabla 60: Tabla comparativa de la incontinencia urinaria tras cirugía o radioterapia en cáncer de próstata localizado (326).

Como se puede apreciar, la incidencia de incontinencia urinaria de esfuerzo en el varón tras cualquier tratamiento local, especialmente tras cirugía es notable (tablas 59 y 60), Por otro lado, la adición de radioterapia a la prostatectomía incrementa la frecuencia de síntomas urinarios (incluyendo la incontinencia).

Por ejemplo, el ensayo clínico fase III de Thompson, un estudio prospectivo randomizado, que tras una mediana de seguimiento de 10.6 años reclutó 425 pacientes, diagnosticados de cáncer de próstata, en los que se realizó una prostatectomía radical, posteriormente se aleatorizaron en dos grupos, por un lado observación, y por otro lado radioterapia radical secuencial sobre el lecho prostático, estos pacientes, presentaron una incidencia de incontinencia urinaria de esfuerzo del 6.5%, frente al 2.8% de los pacientes que se observaron (270)

Siendo los resultados semejantes a los del ensayo fase III de EORTC 22911, otro estudio prospectivo randomizado, que reclutó a 1005 pacientes prostatectomizados, los cuales fueron aleatorizados en dos grupos, 503 pacientes a observación, y 502 pacientes a radioterapia posterior, sus resultados en toxicidad genitourinaria $\geq G2$ fueron del 21.3% en el grupo tratado con radioterapia postprostatectomía, frente al 13.5% en el grupo de la observación. (327). Con respecto al estudio fase III de ARO, que reclutó 385 pacientes prostatectomizados, que fueron aleatorizados a observación o radioterapia

postprostatectomía, también refleja un aumento de la toxicidad urinaria de forma global, siendo del 2% para los pacientes en los que se incluyó el tratamiento con radioterapia tras prostatectomía, frente al 0% en los que solo se realizó prostatectomía radical (271).

En todos ellos, la proporción de largos supervivientes es muy alta con un porcentaje de pacientes que sobreviven 10 años o más que oscila alrededor del 90%, siendo la supervivencia específica por cáncer, del 98.8% tras el tratamiento del cáncer de próstata localizado en pacientes de bajo riesgo y riesgo intermedio (179), teniendo supervivencias del mismo orden cuando se combina la cirugía y radioterapia (270), (327), (271). En otras palabras, el impacto en la calidad de vida no solo es notable, sino que va a permanecer durante toda la sobrevida del paciente. Por ambos motivos su minimización y/o su corrección es una necesidad ineludible.

Es llamativo la diferencia en el conocimiento de los resultados del tratamiento quirúrgico de la incontinencia urinaria de esfuerzo femenina comparada con los resultados de la incontinencia urinaria de esfuerzo masculina. Estas diferencias en el cuerpo de evidencia en función del género, justifica el desarrollo de nuestro estudio que aspira a suplir las deficiencias en el conocimiento de un problema relevante que afecta a la mitad de la población.

Respecto al tratamiento de la incontinencia urinaria, como ya se ha mencionado con anterioridad, siempre debe ser consensuado con el paciente, comenzando con medidas conservadoras y, si estas no funcionan, se proponen otras más invasivas.

Respecto a las medidas conservadores siempre se inicia con modificación de los hábitos de conducta, reeducación vesical, rehabilitación suelo pélvico y biofeedback, así como, tratamiento farmacológico si fuera necesario.

En el estudio objeto de esta tesis se analiza de forma retrospectiva 226 pacientes diagnosticados de cáncer de próstata localizado, tratados mediante prostatectomía radical seguido de radioterapia (adyuvante o de rescate por subida de PSA), que presentaban incontinencia urinaria de esfuerzo tras finalización de ambos tratamientos. Todos los pacientes fueron sometidos a tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo mediante la colocación de diferentes dispositivos (Cinta suburetral transobturatriz (TOT), cinta suburetral regulable a nivel infrauretral (ATOMS® O PHORBAS®), o cinta suburetral regulable a nivel suprapúbico (REMEEX®).)

Dado que todos los pacientes de nuestra muestra presentan incontinencia urinaria, no es posible calcular la prevalencia de la misma ni los factores pronósticos que predicen el

desarrollo de incontinencia. No obstante, no son los objetivos de nuestra serie porque ambas circunstancias han sido ampliamente descritas en la literatura (270), (327), (271). Si consideramos, que el valor de este estudio radica en el hecho incontrovertible de que aporta, de forma modesta pero real, evidencias acerca de los resultados del tratamiento quirúrgico de la incontinencia urinaria de esfuerzo tras prostatectomía seguida radioterapia. De esta manera la aparente debilidad de nuestra serie (carácter retrospectivo) se convierte en una autentica fortaleza ya que se trata de una serie muy homogénea en cuanto al enfoque terapéutico de cáncer de próstata (cirugía seguida de radioterapia) y además es un aspecto escasamente tratado en la literatura.

Nuestra población ha sido dividida en dos grupos distintos a efectos de análisis estadístico en función de la respuesta al tratamiento quirúrgico inicial de la incontinencia.

El primer grupo (Grupo GA) incluía 137 pacientes que presentaron resultado exitoso tras el tratamiento quirúrgico para la corrección de la incontinencia, es decir, posterior a la cirugía eran completamente continentes, sin ningún tipo de escape de orina, ni leve, ni moderado ni grave.

La incontinencia urinaria fue valorada de forma seriada según protocolo a los 30, 90, 180 y 360 días. Al año, tras la finalización del protocolo de seguimiento, fueron subdivididos en dos subgrupos. El primero de ellos, grupo GA “éxito” formado por 131 pacientes, estaba constituido por los que continuaban continentes tras un año de seguimiento. El segundo de los subgrupos, grupo GA “fracaso”, estaba integrado por 6 pacientes, en los cuales, a pesar del éxito inicial del tratamiento recidivó la incontinencia.

El segundo grupo (Grupo GB), incluía 89 pacientes que no mostraron ninguna respuesta al tratamiento quirúrgico inicial, es decir continuaban con incontinencia urinaria tras la cirugía.

Igualmente fueron divididos en dos subgrupos al año del seguimiento. El primero de ellos (grupo GB “éxito”, constaba de 50 pacientes, los cuales consiguen continencia tras medidas conservadoras y/o ajuste del dispositivo implantado. El segundo de ellos, grupo GB “fracaso” formado por 39 pacientes, que al año continúan con incontinencia urinaria a pesar de todas las medidas utilizadas para su corrección.

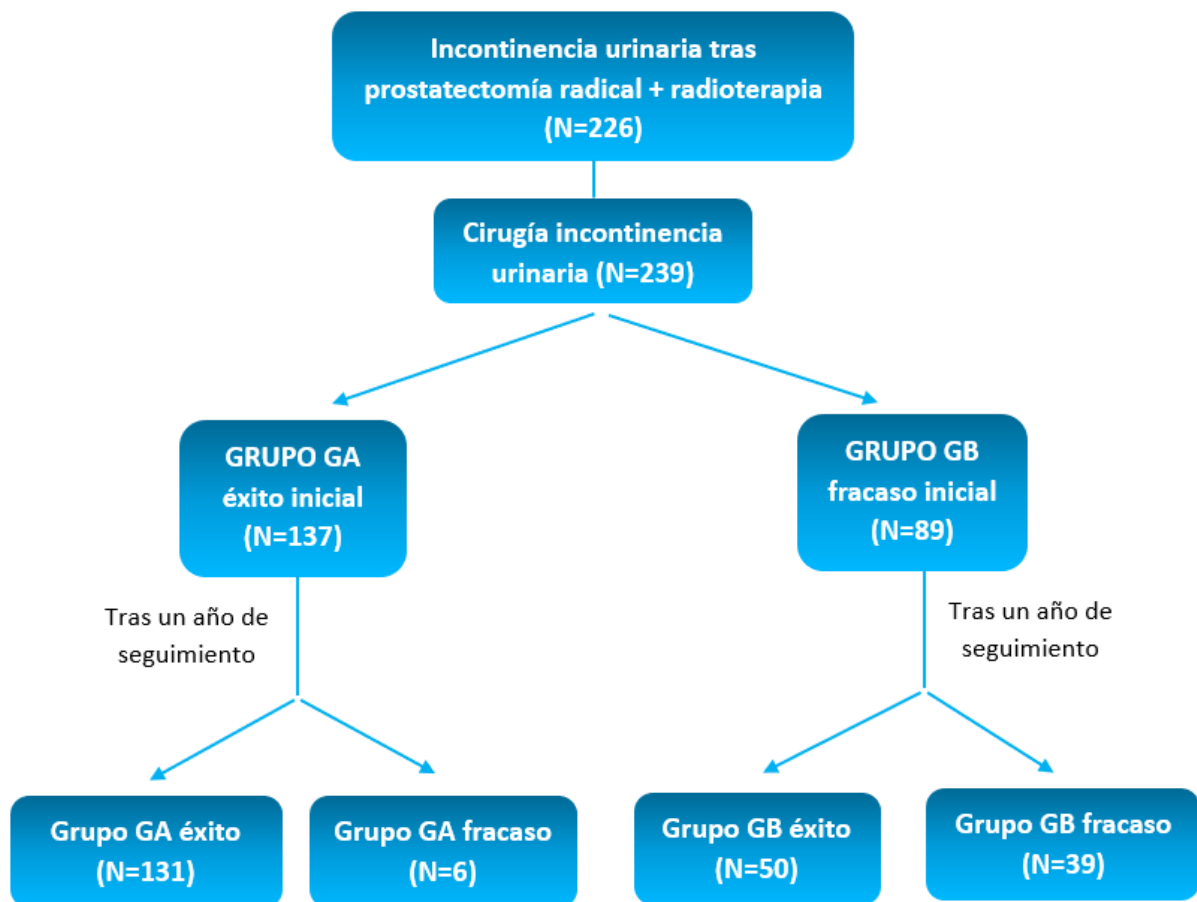


Figura 117: Flujo de pacientes en nuestro estudio. *Elaboración propia de la autora.*

La gradación de la incontinencia urinaria se solicitó como volumen de orina perdida con Pad test o equivalente diferenciando tres grupos:

- LEVE: $\leq 100\text{g}/24$ horas (IUL)
- MODERADA: $100\text{-}400\text{g}/24$ horas (IUM)
- SEVERA: $\geq 400\text{g}/24$ horas (IUS).

Siendo definido como éxito tras la intervención o al año de la misma, pacientes sin ningún tipo de pérdidas de orina.

Tenemos disponibles en la actualidad un amplio abanico de modalidades quirúrgicas entre las que destaca el esfínter urinario artificial, que ha sido y sigue siendo el tratamiento de elección para esta patología, con tasas de éxito cercanas al 90%, ya que es el que ha demostrado, por el momento, los mejores resultados a largo plazo (328),

(329), (330) pero es importante tener en cuenta, que el esfínter requiere de un buen adiestramiento del paciente para manejar el dispositivo y que además no está exento de complicaciones, de hecho entre un 30-50% precisan de revisiones quirúrgicas por fallo mecánico, infección o atrofia uretral (331), (329), (332), (333). Debido a estas razones, que el esfínter urinario artificial produce una importante morbilidad, que necesita manipulación y un adiestramiento por parte del paciente, en los últimos años han surgido alternativas terapéuticas, nuevos sistemas en teoría más sencillos, menos invasivos y menos caros entre los que encontramos, los sling suburetrales, que por el momento no han demostrado niveles de recomendación superiores al esfínter AMS-800. Si los comparamos con los sling femeninos son equivalentes, su mecanismo de acción se basa en el principio de compresión semicircunferencial pasiva de la uretra (252). Cuando se le ofrece al paciente la posibilidad de estos sling suburetrales, suelen preferir este sistema por intentar evitar la colocación de un dispositivo mecánico que necesite manipulación, y que está sujeto a riesgo de mal funcionamiento, infección, y erosión uretral, incluso aunque no puedan ser el mejor candidato (334).

Algunos de estos sling suburetrales, son los que hemos utilizado en nuestro estudio, de los cuales encontramos bastante menos descrito en la literatura frente al esfínter, lo cual hace más interesante nuestro análisis.

Antes de analizar los resultados de nuestra serie y los factores pronósticos asociados a la cirugía de la incontinencia urinaria de esfuerzo, debemos tener en cuenta, como ya se ha mencionado, que todos nuestros pacientes además de estar prostatectomizados, posteriormente han recibido radioterapia pélvica, por lo que no podemos sacar conclusiones acerca de si este es o no un factor de riesgo para la cirugía de la incontinencia urinaria de esfuerzo, pero si nos referimos a la literatura encontramos resultados contradictorios. No existen ensayos clínicos fase III que analicen esta diferencia, pero existen por un lado estudios que consideran la radioterapia pélvica como un factor independiente, es decir, que no empeoran el pronóstico de la cirugía de la incontinencia (335).

Un ejemplo de ello es el estudio retrospectivo de Jhavar, que reclutó 94 pacientes con cáncer de próstata que tras tratamiento radical fueron intervenidos de incontinencia urinaria mediante la colocación de esfínter urinario artificial, y comparó dos grupos de pacientes, por un lado, pacientes prostatectomizados, y por otro lado pacientes que recibieron radioterapia radical, con o sin prostatectomía previa. Finalmente, no

obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en relación a las tasas de éxito de cirugía de la incontinencia urinaria, así como de aparición de complicaciones como erosión o infecciones (336).

Otro estudio, en el que se reclutaron 122 pacientes, intervenidos de la incontinencia urinaria mediante la colocación de un esfínter urinario artificial, 61 habían recibido radioterapia previa, y 61 no la habían recibido. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las tasas de éxito de la cirugía de la incontinencia, las complicaciones tempranas fueron similares en los dos grupos, al igual que las tasas de erosión; sin embargo, la infección y la explantación fueron más prevalentes en pacientes con RT previa (337).

Por otro lado, también encontramos estudios que reflejan peores tasas de éxito de la cirugía de la incontinencia urinaria cuando han sido previamente radiados (304), por ejemplo, el estudio de Lai, que reclutó 270 pacientes, tras 36 meses de seguimiento medio, observaron mayor tasa de recurrencia de la incontinencia urinaria tras colocación de esfínter urinario artificial (338).

Es difícil extraer conclusiones acerca de la radioterapia como factor pronóstico de la cirugía de la incontinencia urinaria dado la variabilidad en los resultados descritos en la literatura, hacen falta más estudios y de mayor calidad para establecer una conclusión.

De nuestra serie, un total de 82 pacientes fueron intervenidos con la Cinta suburetral transobturatriz (TOT), 125 pacientes con cinta suburetral regulable a nivel suprapúbico (REMEEEX®) y 19 pacientes intervenidos con cinta suburetral regulable a nivel infrauretral (ATOMS® O PHORBAS®).

Los dispositivos para la incontinencia urinaria suburetrales regulables o no utilizados en nuestra población, presentan una tasa de éxito global en un primer tiempo tras la cirugía del 60.66% y en un segundo tiempo suman un 82.74% de pacientes sin pérdidas. Los distintos modelos exhiben distinta capacidad de corrección que aconseja elegir uno u otro biomaterial.

Rehder presentó una revisión que define el mecanismo potencial de los TOT masculinos en la terapia de la incontinencia urinaria posterior a la prostatectomía. En resumen, el mecanismo clave es un soporte dinámico del esfínter durante el estrés al aumentar la zona de coacción en la parte esfinteriana de la uretra. Por lo tanto, una

cistoscopia preoperatoria para evaluar la función del esfínter parece razonable para la selección óptima de pacientes (339).

En nuestra población, la tasa de éxito en un primer tiempo de los pacientes intervenidos de incontinencia urinaria con TOT fue del 68.29% (Grupo GA), de los cuales, al año, continuaban continentes el 91.84% de los pacientes (Grupo GA éxito), recidivando la incontinencia de orina en el 8.16% (Grupo GA fracaso).

Por otro lado, en el 31.71% de los pacientes intervenidos con TOT, la cirugía de incontinencia fracasó en un primer tiempo (Grupo GB), posteriormente, tras un año de seguimiento, tras medidas conservadas y/o nueva colocación de dispositivo (dado que el dispositivo no es ajustable), se rescató al 61.4% de los pacientes, consiguiendo la continencia urinaria (Grupo GB éxito); el 38,46% continuaban incontinentes (Grupo GB fracaso).

Si comparamos GA éxito frente a GB éxito, es decir los pacientes que inicialmente se consiguió la continencia y al año la mantuvieron intacta, frente al grupo que inicialmente continuaron incontinentes pero al año del seguimiento recuperó la continencia, se encuentran diferencias significativas, hubo más TOT en GA éxito 34% frente a GB éxito 32%, siendo por tanto más frecuente que un paciente con TOT continúe con éxito si ha tenido éxito en un principio que aquel que ha fracaso de inicio, siendo más infrecuente su recuperación.

Si analizamos estos resultados se puede concluir que, la cirugía de la incontinencia urinaria con la cinta suburetral transobturatriz (TOT), tiene buenas tasas de control de la continencia de forma inicial, que además son mantenidas en el tiempo con tasas muy bajas de fracaso al año. Además, respecto a los pacientes que inicialmente no consiguieron la continencia urinaria, un importante número de pacientes son rescatados recuperando la continencia, aunque este número de pacientes que recuperan la continencia es menor que los que pacientes de éxito inicial que la mantienen (GA éxito es mayor que GB éxito) Estas cifras de éxito de la cirugía de la incontinencia con el dispositivo TOT, si se comparan con las de la literatura que varían entre el 76 y el 91%, son similares a las nuestras. (*Collado Serra, Resel Folkersma et al. 2013*).

En 2012, Rehder et al. publicaron datos multicéntricos del seguimiento a largo plazo de pacientes intervenidos mediante este dispositivo, con un seguimiento medio de 36 meses. Los autores informaron una tasa de curación a los 36 meses del 53,0% y una tasa de curación y mejoría del 76,8%, siendo los resultados de curación inferiores a los conseguidos en nuestra serie (340).

Por otro lado, otro estudio prospectivo multicéntrico de 36 meses de seguimiento, en el que se incluyeron 115 pacientes prostatectomizados, siendo intervenidos de la incontinencia urinaria de esfuerzo con el dispositivo TOT, reflejaron una tasa de curación del 66,0%, definido al igual que en nuestro estudio como ningún tipo de pérdida urinaria, obteniendo una tasa de mejoría del 89,4% (341).

Con respecto a la cirugía con el dispositivo REMEEX, las tasas de continencia conseguida en nuestra serie, es decir de éxito de la cirugía en un primer tiempo, son del 63.2% (Grupo GA). Al año de seguimiento, el 98.1% continúa continente (Grupo GA éxito), recidivando la incontinencia en el 8.16% (Grupo GA fracaso).

Por otro lado, la cirugía fracasó en un primer momento (Grupo GB) en el 30.8% de los pacientes, de los cuales, al año, tras tratamiento conservador y/o ajuste del dispositivo, el 44.68% recuperaron la continencia (Grupo GB éxito), continuando incontinentes (Grupo GB fracaso) el 55.32% del total de los pacientes operados con el REMEEX.

Entre los grupos GA éxito y GB éxito, es decir entre los pacientes que inicialmente se consiguió la continencia y al año la mantuvieron intacta, frente al grupo que inicialmente continuaron incontinentes pero al año del seguimiento recuperó la continencia, se encuentran diferencias significativas, hubo más pacientes intervenidos con el dispositivo REMEEX en el grupo GA éxito, siendo del 63%, frente al grupo GB éxito, que fue del 42%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Se podría concluir que, la cirugía de la incontinencia urinaria con la cinta suburetral regulable a nivel suprapúbico (REMEEX®), al igual que con el TOT, tiene buenas tasas de control de la continencia urinaria, siendo igualmente mantenidas en el tiempo, con baja incidencia de recidivas de la incontinencia al año. Sin embargo, respecto a los pacientes que inicialmente no consiguieron la continencia urinaria, más de la mitad de los pacientes continuaron incontinentes.

Estos resultados de éxito global tras la cirugía con el dispositivo REMEEX, son semejantes a las que encontramos en la literatura que varían entre el 64 y el 83%, aunque encontramos pocos datos sobre dicho dispositivo. (*Jiménez Parra, Cebrián Lostal et al. 2010*).

Respecto al funcionamiento del dispositivo ATOMS es un cabestrillo ajustable que funciona según un principio de compresión similar al esfínter urinario artificial, pero el cierre uretral es solo ventral y no circular, por lo que deja el flujo sanguíneo dorsal y

lateral intacto. Esta diferencia implica que el riesgo de erosión uretral esté casi ausente con ATOMS, y esto es lo que hace que este dispositivo sea atractivo para pacientes con uretra frágil (radioterapia pélvica, uretroplastia previa, atrofia uretral) (342).

Con los dispositivos ATOMS y PHORBAS, las tasas de éxitos de la cirugía en un primer tiempo en nuestra serie, son del 10.53% (Grupo GA). Si analizamos a este grupo de pacientes al año, el 75% de ellos continuaba continente (Grupo GA éxito), recidivando la incontinencia urinaria (Grupo GA fracaso) en el 25% de ellos.

Respecto a los pacientes que fracasaron en un primer tiempo tras la implantación del dispositivo ATOMS/PHORBAS (Grupo GB) fue del 89.47%. Al año del seguimiento, el 81.25% recuperaron la continencia (Grupo GB éxito) tras medidas conservadoras y/o ajuste del dispositivo, y tan solo el 18.75% de los pacientes continuaban incontinentes. Entre los pacientes intervenidos con este dispositivo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes continentes al año, GA éxito y GB éxito.

Analizando los resultados, se aprecia una tasa de éxito inicial tras la cirugía de la incontinencia con la cinta suburetral regulable a nivel infrauretral (ATOMS® O PHORBAS®) bastante baja, que mantienen al año de seguimiento en una elevada proporción. Sin embargo, al año del seguimiento, de los pacientes que no respondieron inicialmente a la cirugía se rescatan un elevado número de pacientes que consiguen la continencia urinaria, llegando a ser comparables a los descritos en la literatura.

Los datos en la literatura sobre su eficacia y complicaciones son más escasos todavía que con el Remeex, con pocos pacientes y un seguimiento corto (Resel-Folkersma 2014).

La tasa de éxito (pacientes secos) publicada por Seweryn y cols en una serie de 38 pacientes con IUE leve-moderada-severa (incluían casos radiados y con cirugía previa) fue del 60,5%, con una mediana de seguimiento de 16,9 meses. Los pacientes necesitaban además una media de 3,97 reajustes para conseguir la continencia (Seweryn, Bauer et al. 2012).

Globalmente podemos concluir con estos resultados que los tipos de dispositivos utilizados en la cirugía de incontinencia urinaria de esfuerzo en pacientes con cáncer de próstata localizado intervenidos y radiados, sí que tienen influencia en el resultado de la corrección de la incontinencia.

Por un lado, si analizamos de forma individual, tanto el dispositivo TOT como el REMEEX tienen más tasas de éxito que de fracasos en el momento inicial tras la cirugía, sin embargo, hay una mayor tasa de fracaso inicial en el grupo de los dispositivos ATOMS/PHORBAS.

Si se comparan los tres dispositivos utilizados en nuestra población (*tabla xxx. Comparación de los Dispositivos en el grupo GA y GB de resultados*), se puede apreciar, que no hay diferencias estadísticamente significativas en el éxito ni en el fracaso inicial de la cirugía de la incontinencia utilizando los dispositivos TOT y REMEEX, pudiendo concluir que ambos dispositivos son equivalentes. Sin embargo, si son comparados con las cintas suburetrales ajustables, bien sea ATOMS o PHORBAS, encontramos más tasas de fracaso que con los dispositivos TOT y REMEEX siendo estos resultados estadísticamente significativos.

Por otro lado, si comparamos los tres dispositivos, de todos los pacientes que respondieron de forma favorable inicialmente a la cirugía (grupo GA), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los éxitos y fracasos encontrados al año del seguimiento.

Sin embargo, en el grupo de los que fracasaron inicialmente a la cirugía (Grupo GB) sí que se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el éxito y el fracaso al año del seguimiento entre algunos dispositivos. Cuando se compararon los dispositivos TOT frente a REMEX y frente a ATOMS/PHORBAS no se encontraron diferencias, es decir, no hubo diferencias significativas entre los pacientes que recuperaron la continencia urinaria y los que se mantuvieron incontinentes del TOT frente al resto. Pero, por otro lado, cuando se compararon las cirugías con los dispositivos REMEEX frente a ATOMS/PHORBAS, sí que se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, apreciándose que en los pacientes intervenidos con ATOMS/PHORBAS que fracasan en un primer tiempo, un gran número de ellos se rescata mediante el relleno de la cinta suburetral, y se consigue la continencia urinaria, sin embargo en los intervenidos con REMEEX, un menor número de pacientes, que fracasaron inicialmente, se pudieron rescatar para conseguir la continencia, es decir, los pacientes que fracasan inicialmente con REMEEX es difícil recuperar la continencia en un segundo tiempo en pacientes con cáncer de próstata prostatectomizados y posteriormente radiados. Una hipótesis de estos resultados, es que como el REMEEX tiene una regulación suprapúbica, y pueden existir circunstancias que podrían hacer que este dispositivo con el tiempo necesite un reajuste a largo plazo con más frecuencia.

Podemos concluir que, si utilizamos un dispositivo REMEEX y nos falla de inicio, es mejor cambiar a otro tipo de dispositivo. En nuestro grupo de trabajo, la práctica clínica habitual sería cambiar el dispositivo REMEEX, e intervenir de nuevo mediante la colocación de un esfínter urinario artificial.

	TOT	REMEEX	ATOMS/PHORBAS
Grupo GA	68.29%	63.2%	10.53%
<i>GA éxito</i>	91.84%	98.1%	75%
<i>GA fracaso</i>	8.16%	1.19%	25%
Grupo GB	31.71%	30.8%	89.47%
<i>GB éxito</i>	61.4%	44.68%	81.25%
<i>GB fracaso</i>	38.46%	55.32%	18.75%

Tabla 61: Porcentaje de pacientes por grupos según el dispositivo implantado en la cirugía de la incontinencia urinaria. *Elaboración propia de la autora.*

Si se analizan los resultados de éxito de la cirugía de la incontinencia urinaria en nuestra serie tanto de forma global, como según los distintos dispositivos utilizados, pacientes en los que se ha realizado prostatectomía radical seguido de radioterapia, y los comparamos con los de las diferentes series quirúrgicas de pacientes no radiados posteriormente (como se ha ido realizando dispositivo por dispositivo), son similares, por lo que, aunque directamente no son comparados en nuestra serie, se podría decir que tenemos resultados similares a la literatura de pacientes sin radioterapia posterior a la prostatectomía, concluyendo, indirectamente, que la radioterapia en nuestra serie podría no ser un factor pronóstico negativo para la cirugía de la incontinencia urinaria.

Respecto a la edad, en la muestra general, la edad media fue 69.28 años y la mediana de 70 años (59-82años)

Si se observan los resultados en los diferentes grupos, fue inferior en el grupo GA de éxito inicial tras la cirugía de la incontinencia urinaria frente al grupo GB de fracaso inicial, siendo estas diferencias encontradas estadísticamente significativas ($p=0,0002$).

En el control evolutivo al año del grupo GA de éxito inicial, son más jóvenes en el subgrupo que mantiene la continencia (Grupo GA éxito), siendo la edad mediana de 68 años, frente al subgrupo que al año de la cirugía recidivan la incontinencia urinaria (GA

fracaso), cuya mediana de edad es de 80 años, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0,0001$). Sin embargo, en el grupo GB que no consiguen éxito inicialmente después de la cirugía, no hay diferencias significativas entre los subgrupos éxito y fracaso, es decir entre los pacientes que recuperan la continencia y los que continúan incontinentes.

Se puede concluir, que los pacientes más jóvenes tienen mayor probabilidad de éxito inicial tras la cirugía de la incontinencia urinaria, y, además, los más jóvenes de este grupo, tienen mayor probabilidad de mantener la continencia conseguida. Dentro de los pacientes que fracasan al inicio de la cirugía, es independiente el factor edad entre los pacientes que recuperan la continencia y los que continúan incontinentes.

En definitiva, los pacientes más jóvenes con incontinencia urinaria posterior a prostatectomía más radioterapia, según los resultados de nuestro estudio, podrían mejorar el pronóstico en la respuesta al tratamiento de la incontinencia.

Si revisamos la literatura, encontramos datos discrepantes con los de nuestra serie. Un estudio en que se intervinieron 62 pacientes con incontinencia urinaria tras prostatectomía mediante el sistema ATOMS, en el que la edad no fue un factor pronóstico concluyente en el éxito o fracaso de la cirugía de la incontinencia urinaria (343).

En otro estudio, prospectivo, que incluyó 136 pacientes, tampoco encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el éxito y el fracaso tras colocación de ATOMS en relación a la edad (343).

Otro estudio, también prospectivo, en el que se incluyeron 93 pacientes con cáncer de próstata tratados mediante prostatectomía radical, fueron intervenidos posteriormente de la incontinencia urinaria de esfuerzo mediante la colocación de sling suburetrales, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el éxito y el fracaso tras la cirugía de la incontinencia respecto a la edad (344).

La naturaleza de los datos de nuestra serie no permite establecer ninguna conclusión que justifique esta discrepancia. Si bien una de ellas es prospectiva, el escaso número de pacientes (en ambos casos la población muestral es menor que la de este documento) podría derivar en un escaso poder estadístico para la detección de diferencias estadísticamente significativas.

Respecto al PSA medido tras prostatectomía y radioterapia, la media fue de 5.22ng/ml, siendo la mediana de 3.21ng/ml (0.003-22ng/ml).

Si analizamos el PSA en los diferentes grupos, encontramos resultados contradictorios. El PSA fue inferior en el grupo GA de éxito inicial frente al grupo GB de fracaso inicial, sin embargo, al cabo del año de seguimiento, resulta que, en el grupo de éxito inicial, el PSA es inferior en el grupo GA fracaso, frente al grupo GA éxito; es decir, en PSA fue inferior en el grupo de éxito inicial, pero fue mayor en el grupo que mantuvo la continencia al año. En relación al grupo GB de fracaso inicial tras cirugía, al año de seguimiento en el grupo que recuperó la continencia (grupo GB éxito), el PSA es inferior frente al grupo que continúa incontinente (grupo GB fracaso), es decir, que el PSA tiene un comportamiento diferente en los dos grupos.

Podemos concluir que el PSA no se relaciona con la probabilidad de éxito o fracaso de la cirugía de incontinencia urinaria de esfuerzo, no considerándose un factor pronóstico influyente en nuestros resultados. La base racional que podría sustentar una hipotética relación entre los niveles de PSA y los resultados funcionales de la cirugía correctora de la incontinencia urinaria son como mucho endebles. Es un factor pronóstico comúnmente aceptado para predecir los resultados del tratamiento del cáncer de próstata pero en modo alguno deben considerarse relevantes a la hora de manejar la incontinencia derivada de su tratamiento.

Si tenemos en cuenta el IMC, la media de nuestra muestra fue de 26.88 kg/m², con una mediana de 28.04 kg/m² (20.2-31.99 kg/m²).

Si comparamos los diferentes grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo GA de éxito inicial a la cirugía de incontinencia urinaria y el GB de fracaso inicial a la cirugía. Dentro del grupo GA de éxito inicial, tampoco se encontraron diferencias significativas en relación al IMC entre los subgrupos de éxito y fracaso, es decir entre los que continuaban continentes y los que recayeron la incontinencia al año de la cirugía. Además, tampoco se encontraron diferencias significativas dentro del grupo de fracaso inicial (Grupo GB) entre los subgrupos de éxito y fracaso.

Se puede concluir, que el IMC tampoco se relaciona con la probabilidad de éxito o fracaso de la cirugía de incontinencia urinaria de esfuerzo, no considerándose un factor pronóstico influyente en nuestros resultados.

Respecto a estos resultados en relación al IMC, en la literatura existen estudios concordantes y otros discordantes con nuestros resultados.

En el estudio de Friedl, tampoco se encuentran diferencias significativas entre el éxito y fracaso de la cirugía de incontinencia al igual que en nuestra serie (343).

Otro estudio, prospectivo, en el que se intervinieron de cirugía de incontinencia urinaria en hombres presentó los mismos resultados, concluyendo que el IMC fue un factor pronóstico independiente (344).

Sin embargo, se encontró otro estudio que difiere en estos resultados, el de Grimsby, que tras la colocación de 31 implantes con cintra suburetral transobturador, reflejó mejores resultados de la cirugía de la incontinencia en el peso ideal (IMC <25) y también en pacientes con sobrepeso (IMC 25-30) en comparación con los obesos (IMC > 30) siendo la tasa de éxito del 88-93% en el grupo de sobrepeso, frente al 44% en el grupo de obesidad (345).

Respecto al estadiaje según TNM al diagnóstico del cáncer de próstata, es decir, previo a la prostatectomía radical, nuestra población incluye pacientes que abarcan todos los grupos de riesgo en los que se divide el cáncer de próstata localizado (cT2a, cT2b, cT2c, cT3a y cT3b), La mayor parte de los pacientes de nuestra serie correspondían a estadios cT2c. Esto coincide ampliamente con la literatura disponible y aleja el riesgo de sesgo de selección de nuestra población y, por tanto, de la aplicabilidad de nuestros resultados a la población general. Todos los pacientes de nuestra serie no mostraban signos de metástasis ganglionares, óseas o viscerales en las pruebas de imagen, algo esperable dado que su presencia precluye la posibilidad de un enfoque quirúrgico en el tratamiento curativo del cáncer y, como consecuencia de ello, de la aparición de incontinencia urinaria secundaria al tratamiento (quirúrgico y/o radiante) del cáncer de próstata.

Si comparamos los diferentes grupos, el porcentaje de pacientes con estadios locales menos avanzados fue mayor entre los pacientes que respondieron inicialmente al tratamiento quirúrgico (grupo GA) comparado con la proporción en aquellos pacientes que fracasaron al mismo (grupo GB). No obstante, cuando realizamos un análisis diferido de los resultados en los pacientes que respondieron inicialmente (grupo GA) en términos de continencia estas diferencias no se mantuvieron ya que la distribución de estadios no fue diferente entre los subgrupos éxito y fracaso (GA éxito y GA fracaso). Además, cuando analizamos aquellos pacientes que no respondieron al tratamiento inicial (Grupo GB), la extensión local de la neoplasia (T) no fue diferente en los pacientes que mostraron

éxito al año de seguimiento comparados con aquellos que persistieron siendo incontinentes tras completar el año de seguimiento.

Por lo que se puede concluir que, respecto al TNM, no se relaciona como factor pronóstico favorable ni desfavorable en el éxito de la cirugía de la incontinencia urinaria de esfuerzo en pacientes prostatectomizados y radiados posteriormente.

El Índice Gleason en nuestra población oscilaba entre 6 y 8, siendo el Gleason 7 el más frecuente, seguido del Gleason 6 y, por último, el Gleason 8. Dado que nuestra serie está constituida por pacientes que han precisado dos tratamientos locales para su neoplasia no sorprende la presencia de más pacientes con Gleason 7 que pacientes con Gleason 6. La presencia del primero es un potente factor predictivo de necesidad de tratamiento adyuvante ya que el índice de fracaso tras tratamiento inicial quirúrgico o de aparición de factores patológicos adversos en la pieza de prostatectomía es mayor para los pacientes con Gleason 7. Sería esperable que aconteciese lo mismo con el Gleason 8, es decir que hubiera más paciente con dicha histopatología en nuestra población, ya que el riesgo de fracaso tras tratamiento quirúrgico es aún mayor que en el Gleason 7; no obstante, eso no ocurre en nuestra serie porque la presencia de un Gleason 8 (en asociación a otros factores pronósticos desfavorables es al menos una contraindicación relativa para la prostatectomía. En otras palabras la necesidad de tratamiento combinado (prostatectomía seguida de radioterapia) es mayor conforme más alta es la puntuación de Gleason. No obstante, todos los pacientes con Gleason 7 pueden ser sometidos a prostatectomía radical como primer tratamiento lo cual no ocurre en el caso del Gleason 8, que se suele evitar la cirugía inicialmente.

Si se compara el Gleason en los diferentes grupos, se puede apreciar que tuvo valores inferiores en el grupo GA de éxito inicial, en el que ningún paciente presentó un valor de Gleason 8 en el espécimen quirúrgico, comparado con el grupo GB de fracaso inicial, donde encontramos a todos los pacientes con Gleason 8, aunque la diferencia alcanzó un valor significativo desde el punto de vista estadístico, la magnitud de la diferencia y como consecuencia de ella su relevancia clínica podría ser limitada.

El Gleason no fue un factor pronóstico significativo entre los paciente del grupo GA éxito y GA fracaso, sin embargo, en el grupo GB de fracaso inicial, sí que hubo diferencias estadísticamente significativas, siendo inferior el Gleason en el grupo GB éxito que recuperó la continencia al año, no encontrando en este grupo pacientes diagnosticado de cáncer de próstata Gleason 8, frente al grupo GB fracaso que

continuaban incontinentes, donde se encontraban todos los pacientes con Gleason 8 de nuestra población.

Por otro lado, cuando comparamos los grupos GA éxito que tanto inicialmente como al año son continentes y grupo GB éxito, que inicialmente permanecen incontinentes, pero al año del seguimiento recuperan la continencia, el Gleason es inferior en el grupo GA éxito, es decir, los que siempre han sido continentes. Por lo que, finalmente, podríamos concluir que el Gleason si tiene relación con la consecución del éxito de la corrección de la incontinencia.

Se podría decir que, la cirugía de la incontinencia urinaria de esfuerzo tras prostatectomía más radioterapia, se asocia con malos resultados en histopatologías más agresivas.

En relación con el volumen prostático, la media en nuestra población fue de 60.59cc y la mediana de 60cc (35-80cc).

Si comparamos el volumen prostático en los diferentes grupos encontramos igual que con el PSA, resultados contradictorios. En el grupo GA de éxito inicial a la cirugía de la incontinencia, encontramos mayor volumen prostático que en el grupo GB de fracaso inicial. Sin embargo, dentro del grupo GA de éxito inicial, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos éxito y fracaso; sin embargo, dentro del grupo GB de fracaso inicial, el volumen prostático fue inferior en el subgrupo que recuperó la continencia (GB éxito), frente al grupo que continuó con incontinencia (GB fracaso).

Por lo que podemos concluir, que el volumen prostático no es considerado un factor pronóstico en la cirugía de la incontinencia urinaria, siendo un factor independiente en nuestra población.

El tiempo entre el desarrollo de la incontinencia postprostatectomía seguida de radioterapia y su corrección quirúrgica en nuestra serie osciló entre 3 a 13 años, siendo la media de 7 años y la mediana de 6 años.

En este caso encontramos que en el grupo GA de éxito inicial, el tiempo medio de evolución de la incontinencia fue de 6.53 años, mediana de 6 años, rango 6-10 años, siendo inferior en comparación con el grupo GB de fracaso inicial, con una media de 7.8 años, mediana 7 años y un rango de 3 a 13 años.

Además de que en el grupo GA existe un tiempo de evolución menor, presenta también, menor dispersión del tiempo evolutivo, siendo de 436 días, mientras que el de grupo GB de fracaso inicial es de 1067 días.

El tiempo de evolución en el grupo GA de éxito inicial también fue inferior en el grupo que mantuvieron la continencia al año (grupo GA éxito) frente al grupo que recidivó la incontinencia al año (Grupo GA fracaso), sin embargo, en el grupo GB de fracaso inicial, no hubo diferencias entre los subgrupos éxito y fracaso respecto al tiempo evolutivo de la incontinencia.

Además, hemos comparado el tiempo de evolución de GA éxito y GB éxito, es decir, entre los pacientes que tanto inicialmente como al año son continentes y los pacientes que inicialmente permanecen incontinentes, pero al año del seguimiento recuperan la continencia, encontrando que el grupo GA éxito presenta un tiempo inferior de incontinencia respecto al grupo GB éxito, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. El tiempo de evolución del grupo GA éxito fue de 2326 días frente a 2920 días del grupo GB éxito.

Resumiendo, los pacientes con un menor tiempo de evolución tienen mejores tasas de éxito inicial tras la cirugía y más probabilidad de mantener esta respuesta en el tiempo.

Se puede concluir que, en nuestra serie, un tiempo de evolución más prolongado de la incontinencia urinaria se asocia a una peor evolución del mantenimiento de la corrección de la incontinencia posterior a la prostatectomía seguido de radioterapia. Según lo expuesto, demorar innecesariamente el tratamiento quirúrgico de la incontinencia urinaria de esfuerzo, tendría un gran impacto negativo en los resultados de la misma.

Si comparamos estos datos con los de la literatura, encontramos que tienen concordancia con los hallazgos encontrados en la cirugía de la incontinencia urinaria femenina, el cual es considerado un factor de riesgo a tener en cuenta para los éxitos o fracasos de la misma, considerándose que el tiempo de evolución de la incontinencia juega en contra del éxito de la técnica en la mujer (346).

No obstante, los resultados no fueron reproducidos en todos los estudios en los que se realizó cirugía de la incontinencia urinaria en hombres, como el estudio de Friedl, en el cual el tiempo de evolución entre la prostatectomía y la cirugía de la incontinencia urinaria no influyó en la tasa de éxitos o fracasos de la misma (343).

Respecto a la comorbilidad de nuestra serie, se han comparado diferentes diagnósticos secundarios entre los grupos, como son otros diagnósticos de cáncer, la presencia o no de factores de riesgo cardiovascular (FRCV), como la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la dislipemia, antecedentes de trastornos digestivos, antecedentes de hiperplasia benigna de próstata (HBP), antecedentes psiquiátricos como ansiedad o depresión, antecedentes traumatológicos, antecedentes quirúrgicos abdominales previos, antecedentes quirúrgicos pélvicos previos, la adenomectomía prostática previa se ha analizado de forma individual, a parte del resto de cirugías pélvicas, y cirugía de hemorroidectomía, también se tuvo en cuenta si los pacientes consumían fármacos antihipertensivos (ARA 2 e IECA), la metformina para la DM2, hipolipemiantes, omeprazol y benzodiazepinas.

Dentro del grupo GA de éxito inicial, se observa que existe una mayor incidencia de todos los diagnósticos secundarios analizados en el grupo que recidivó la incontinencia (Grupo GA fracaso), frente al grupo que mantiene la continencia al año de tratamiento (grupo GA éxito), presentaban mayor comorbilidad, siendo estas diferencias observadas estadísticamente significativas en los diagnósticos de otro tipo de cánceres, diagnóstico de FRCV, enfermedades psiquiátricas tanto ansiedad como depresión, antecedentes de HBP, cirugías previas tanto abdominales como pélvicas, haber sido sometido a una adenomectomía prostática previo al diagnóstico de cáncer y hemorroidectomía.

En relación con los diagnósticos secundarios del grupo GB de fracaso inicial, hubo más diagnóstico de HTA, DM2, ansiedad y depresión en el grupo GB fracaso que continuaban con incontinencia al año del seguimiento, respecto al grupo GB éxito que recuperaron la continencia al año del seguimiento, sin embargo, hubo más trastornos digestivos y diagnóstico de dislipemia en el grupo GB éxito que en el grupo GB fracaso siendo estas diferencias observadas significativas.

Cuando se comparan el grupo GA fracaso frente al grupo GB fracaso, es decir comparar los pacientes que tuvieron éxito inicial pero al año recidivaron, frente a los pacientes que continuaron incontinentes tanto al inicio como al año del seguimiento, observamos que en el grupo GA fracaso, hubo más diagnóstico de otros tipos cánceres, de HTA, dislipemia, diagnósticos de ansiedad y depresión, trastornos digestivos, cirugía previa de abdomen, adenomectomía prostática previa y hemorroidectomía, así como tratamiento con omeprazol y con benzodiazepinas.

Analizando nuestros resultados, lo que más nos llama la atención, es que en el grupo GA fracaso, es decir, en el grupo de éxito inicial que al año recidivó la

incontinencia, el tratamiento de adenomectomía prostática es mayor, siendo del 83% frente al grupo GB fracaso, que fue del 5%. Es probable, que los pacientes han sido operados de adenomectomía prostática atribuyendo los síntomas del tractor urinario inferior obstructivos a una HBP, y esta hiperplasia podría haber causado un deterioro en la función de tracto urinario inferior, tanto en la vejiga como en la dinámica vesicouretral, que ocasionara posteriormente una tendencia al fracaso en las personas que previamente habían conseguido un éxito tras la cirugía, con lo cual el dato de la adenomectomía prostática nos resulta muy relevante. La HBP es un diagnóstico de consenso en el que el tamaño superior de 30mm y un flujo urinario disminuido es diagnóstico de la misma, pero quizás, en vez de atribuir esta sintomatología del tracto urinario inferior a la HBP, deberíamos decir síntomas del tracto urinario inferior y estos son los que pueden tener relevancia en los resultados de la cirugía incontinencia urinaria.

Si comparamos nuestros resultados de comorbilidad con los de la literatura encontramos resultados similares, como el estudio de Friedl, un estudio multicéntrico en el que fueron intervenidos 62 pacientes con incontinencia urinaria, y establecieron que los pacientes con un índice de comorbilidad de Charlson elevado presentaron peor pronóstico en el resultado de la cirugía de la incontinencia de esfuerzo masculina, lo cual concuerda con nuestros resultados (343).

VI.CONCLUSIONES

1.-Los dispositivos antiincontinencia suburetrales regulables o no, presentan una tasa de éxito en un primer tiempo del 60.66% y en un segundo tiempo suman un 82.74% de pacientes sin pérdidas. Los distintos modelos exhiben distinta capacidad de corrección que aconsejan elegir uno u otro biomaterial.

2.-Los pacientes más jóvenes con incontinencia urinaria posterior a prostatectomía seguido de radioterapia presentan mejor pronóstico en la respuesta al tratamiento de la incontinencia urinaria.

3.-El índice de masa corporal, el PSA o el volumen prostático, no se relacionan con la posibilidad de éxito de la corrección de incontinencia urinaria después de la radioterapia, al contrario que el Gleason, que se podría asociar con malos resultados en histopatologías más agresivas.

4.-Un tiempo de evolución más prolongado de la incontinencia urinaria se asocia a una peor evolución del mantenimiento de la corrección de la incontinencia posterior a la prostatectomía seguido de radioterapia.

5.-Los síntomas del tracto urinario inferior previos al tratamiento del cáncer prostático se relaciona con una peor evolución del mantenimiento de la corrección de la incontinencia posterior a la radioterapia.

6.-Un mayor número de diagnósticos secundarios condiciona una peor evolución del mantenimiento de la corrección de la incontinencia posterior a la radioterapia.

VII.ANEXOS

ANEXO 1

Escalas de valoración de la toxicidad no generadas por el paciente.

1. Escala Common Toxicity Criteria (CTC)

En 1982 la NCI desarrolló los CTC como criterios de valoración de la toxicidad de los tratamientos con quimioterapia, para su utilización en los ensayos clínicos, el 27 de Noviembre de 2017 se publicó la versión 5 (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017) su objetivo era clasificar los efectos adversos en 5 grados en relación a la severidad del efecto adverso:

- Grado 1, leve: asintomáticos o síntomas leves; indicada la observación clínica únicamente; no está indicada ninguna intervención.
- Grado 2, moderado: indicada intervención mínima, local o no invasiva; limitando las actividades básicas de la vida diaria instrumentales apropiada según la edad (usar el teléfono, manejar el dinero...).
- Grado 3, grave o médicamente significativo, pero no con riesgo inmediato para la vida; hospitalización o prolongación de la hospitalización indicada; limitando el autocuidado de las actividades básicas de la vida diaria (baño, vestirse y desvestirse, manejar su medicación...).
- Grado 4 consecuencias que ponen en peligro la vida; intervención urgente indicada.
- Grado 5 Muerte relacionada con el efecto adverso.

2. RTOG/EORTC.

En 1983 se publicaron los criterios de toxicidad de la radioterapia elaborados por la RTOG y la EORTC (188) que diferencian entre toxicidad aguda y toxicidad crónica y son los más utilizados en la práctica clínica en Oncología Radioterápica, no toxicidad se considera grado 0 y la muerte del paciente directamente relacionada con la toxicidad se considera grado 5. A diferencia con la CTCAE en esta escala se evalúa la toxicidad por órganos, no por efectos adversos.

Grado	
0	No síntomas
1	Síntomas leves que no requieren tratamiento
2	Síntomas que responden con manejo simple y no tiene efectos en calidad de vida
3	Síntomas que afectan a la vida diaria, podrían necesitar hospitalización o intervención quirúrgica menor (ejemplo dilatación uretral)
4	Intervención quirúrgica mayor o necesidad de estancia larga en hospital (ejemplo laparotomía, colostomía o cistectomía)
5	Complicaciones que pueden llevar a la muerte del paciente

Tabla 16: Grados toxicidad de síntomas tras radioterapia por RTOG. (Rubin P. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 31:1035.

3. LENT/SOMA

En 1995, en la conferencia de consenso de efectos tardíos en tejidos normales se introdujo una nueva escala de toxicidad tardía, desarrollada también por la RTOG y la EORTC denominada SOMA/LENT (Subjective, Objective, Management and Analytic / The Late Effects on Normal Tissues)

El objetivo principal de esta nueva escala era conseguir un sistema de clasificación de la toxicidad tardía de los diferentes órganos como resultado del tratamiento multidisciplinar del cáncer, es decir, considerando la toxicidad producida por radioterapia, quimioterapia y cirugía. Para su correcta utilización es imprescindible disponer de la puntuación basal (antes del tratamiento).

En esta escala se valora para cada órgano incluido en el campo de irradiación, 4 aspectos:

1. Subjetivo: descripción de síntomas como por ejemplo dolor,
2. Objetivo: signos tales como edema o pérdida de peso que pueden detectarse en la exploración física,

3. Manejo: posibilidad de tratamiento y de reversibilidad de la toxicidad, y
4. Analítica: test especiales de laboratorio o técnicas de imagen (TC, RM) y procedimientos cuantificables.

Dependiendo de la severidad de la toxicidad, hay 4 grados para cada apartado:

Grado 1: síntomas menores que no requieren tratamiento

Grado 2: síntomas moderados que precisan tratamiento conservador

Grado 3: síntomas severos que tienen un impacto significativo negativo en la actividad diaria y que requieren tratamiento agresivo

Grado 4: daño funcional irreversible que precisa intervención mayor terapéutica.

El grado 5 es la muerte del paciente o pérdida del órgano directamente relacionada con la toxicidad. La puntuación global se obtiene calculando la puntuación media, de esta forma puede ocurrir que una toxicidad grado 4 quede enmascarada por toxicidades bajas de otros apartados.

ANEXO 2

Cuestionario IPSS (puntuación internacional de los síntomas prostáticos)

	Ninguna	Menos de 1 vez de cada 5	Menos de la mitad de las veces	Aprox. la mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre
Vaciado incompleto: Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido la sensación de no vaciar completamente la vejiga al terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5
Frecuencia: Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido que volver a orinar antes de dos horas después de haber orinado?	0	1	2	3	4	5
Intermitencia: Durante el último mes, ¿cuántas veces ha notado que, al orinar, paraba y comenzaba de nuevo varias veces?	0	1	2	3	4	5
Urgencia: Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido dificultad para aguantarse las ganas de orinar?	0	1	2	3	4	5
Chorro débil: Durante el último mes, ¿cuántas veces ha observado que el chorro de orina es débil?	0	1	2	3	4	5
Esfuerzo: Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido que apretar o hacer fuerza para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5
	Ninguna	1 vez	2 veces	3 veces	4 veces	5 veces o +

Nicturia: Durante el último mes, ¿cuántas veces ha tenido que levantarse a orinar durante la noche, desde que se ha acostado hasta levantarse por la mañana?	0	1	2	3	4	5
---	---	---	---	---	---	---

PUNTUACIÓN TOTAL DEL IPSS.....

Sume las puntuaciones y escriba el total en el recuadro de la derecha.

1 a 7 = Sintomatología leve

8 a 19 = Sintomatología moderada

20 a 35 = Sintomatología grave

	Encantado	Muy satisfecho	Más bien satisfecho	Tan satisfecho como insatisfecho	Más bien insatisfecho	Muy insatisfecho	Fatal
Calidad de vida	0	1	2	3	4	5	6

Su puntuación a la pregunta de "calidad de vida" no debería añadirse a su puntuación total del IPSS.

- Al realizar esfuerzos físicos/ejercicio.
- Cuando termina de orinar y ya se ha vestido.
- Sin motivo evidente.
- De forma continua.

ANEXO 4

EPIC: The Expanded Prostate Cancer Index Composite

FUNCIÓN URINARIA

Esta sección trata sobre sus hábitos urinarios. Por favor, considere sólo las últimas 4 semanas.

1. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido escapes de orina?
Más de una vez al día..... 1
Aproximadamente una vez al día..... 2
Más de una vez a la semana..... 3 (Rodee un número)
Aproximadamente una vez a la semana... 4
Rara vez o nunca..... 5

2. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha orinado sangre?
Más de una vez al día..... 1
Aproximadamente una vez al día..... 2
Más de una vez a la semana..... 3 (Rodee un número)
Aproximadamente una vez a la semana... 4
Rara vez o nunca..... 5

3. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido dolor o ardor al orinar?
Más de una vez al día..... 1
Aproximadamente una vez al día..... 2
Más de una vez a la semana..... 3 (Rodee un número)
Aproximadamente una vez a la semana... 4
Rara vez o nunca..... 5

4. ¿Cuál de las siguientes opciones describe mejor su control urinario durante las últimas 4 semanas?
Sin control urinario en absoluto..... 1
Goteo frecuente..... 2
Goteo ocasional..... 3
Control total..... 4

5. ¿Cuántas almohadillas o pañales para adultos ha usado las últimas 4 semanas?

- Ninguna..... 0
- 1 almohadilla al día..... 1
- 2 almohadillas al día.....2 (Rodee un número)
- 3 o más almohadillas al día..... 3

6. ¿Cómo de grande ha sido el problema, si lo ha tenido, durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número en cada línea)

	No hay problema	Muy pequeño	Pequeño	Moderado	Grande
a.Goteo o escape de orina	0	1	2	3	4
b.Dolor o ardor al orinar	0	1	2	3	4
c.Sangrado en orina	0	1	2	3	4
d.Chorro débil o vaciado incompleto	0	1	2	3	4
e.Despertarse para orinar	0	1	2	3	4
f.Necesidad de orinar con frecuencia durante el día	0	1	2	3	4

7. En general, ¿cómo de grande ha sido para usted su problema de función urinaria de las últimas 4 semanas?

- No ha habido problema..... 1
- Muy pequeño..... 2
- Pequeño..... 3 (Rodee un número)
- Moderado..... 4
- Grande..... 5

HÁBITO INTESTINAL

La siguiente sección es sobre su hábito intestinal y dolor abdominal. Por favor, considere sólo las últimas 4 semanas.

8. ¿Con qué frecuencia ha tenido urgencia rectal (sentir que quiere defecar pero no hacerlo) durante las últimas 4 semanas?

Más de una vez al día..... 1
Aproximadamente una vez al día..... 2
Más de una vez a la semana..... 3 (Rodee un número)
Aproximadamente una vez a la semana... 4
Rara vez o nunca..... 5

9. ¿Con qué frecuencia ha tenido fuga incontrolada de heces o heces?

Más de una vez al día..... 1
Aproximadamente una vez al día..... 2
Más de una vez a la semana..... 3 (Rodee un número)
Aproximadamente una vez a la semana... 4
Rara vez o nunca..... 5

10. ¿Con qué frecuencia ha tenido heces que fuesen sueltas o líquidas (sin forma, acuosa, blanda) durante las últimas 4 semanas?

Nunca.....1
Rara vez.....2
Aproximadamente la mitad de las veces...3 (Rodee un número)
Usualmente.....4
Siempre.....5

11. ¿Con qué frecuencia ha tenido heces con sangre durante las últimas 4 semanas?

Nunca.....1
Rara vez.....2
Aproximadamente la mitad de las veces...3 (Rodee un número)
Usualmente.....4
Siempre.....5

12. ¿Con qué frecuencia han sido dolorosas sus deposiciones durante las últimas 4 semanas?

- Nunca.....1
- Rara vez.....2
- Aproximadamente la mitad de las veces...3 (Rodee un número)
- Usualmente.....4
- Siempre.....5

13. ¿Cuántas deposiciones ha tenido en un día normal durante las últimas 4 semanas?

- Dos o menos.....1
- Tres o cuatro.....2 (Rodee un número)
- Cinco o más.....3

14. ¿Con qué frecuencia ha tenido calambres en abdomen, pelvis o recto durante las últimas 4 semanas?

- Más de una vez al día..... 1
- Aproximadamente una vez al día..... 2
- Más de una vez a la semana..... 3 (Rodee un número)
- Aproximadamente una vez a la semana... 4
- Rara vez o nunca..... 5

15. ¿Cómo de grande ha sido el problema, si lo ha tenido, durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número en cada línea)

	No hay problema	Muy pequeño	Pequeño	Moderado	Grande
a. Urgencia de defecar	0	1	2	3	4
b. Aumento de la frecuencia de las deposiciones	0	1	2	3	4
c. Movimientos intestinales acuosos	0	1	2	3	4
d. Pérdida del control de las deposiciones	0	1	2	3	4
e. Deposiciones con sangre	0	1	2	3	4
f. Dolor abdominal/pélvico/rectal	0	1	2	3	4

16. En general, ¿cómo de grande ha sido para usted su problema intestinal durante las últimas 4 semanas?

- No ha habido problema..... 1
- Muy pequeño..... 2
- Pequeño..... 3 (Rodee un número)
- Moderado..... 4
- Grande..... 5

FUNCIÓN SEXUAL

La siguiente sección es sobre su función y satisfacción sexual. Muchas de las preguntas son muy personales pero nos ayudarán a comprender los problemas que enfrenta todos los días. Recuerde, la información de la encuesta es completamente confidencial. Por favor, responda honestamente sólo sobre las últimas 4 semanas.

17. ¿Cómo calificaría cada uno de los siguientes ítems de las últimas 4 semanas?

(Rodee un número en cada línea)

	Muy pobre o ninguno	Pobre	Justo	Bueno	Muy bueno
a.Su nivel de deseo sexual	1	2	3	4	5
b.Su capacidad para tener una erección	1	2	3	4	5
c.Su capacidad para llegar al orgasmo	1	2	3	4	5

18. En general, ¿cómo describiría la calidad de sus erecciones durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número)

- Ninguna en absoluto.....1
- No lo suficientemente firme para cualquier actividad sexual....2
- Tan solo lo suficientemente firme para la masturbación y los juegos
previos.....3
- Lo suficientemente firme para el coito.....4

19. ¿Cómo describirías la frecuencia de tus erecciones durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número)

- Nunca he tenido una erección cuando la he querido.....1
- Menos de la mitad de las veces que la he querido.....2
- Aproximadamente la mitad de las veces que la he querido..3
- Más de la mitad de las veces que la he querido.....4
- Tenía una erección cada vez que quería una.....5

20. ¿Cuántas veces se ha despertado por la mañana o por la noche con una erección?

- Nunca.....1
- Menos de una vez a la semana.....2
- Aproximadamente una vez a la semana.....3 (Rodee un número)
- Varias veces a la semana.....4
- Diariamente.....5

21. ¿Con qué frecuencia has tenido alguna actividad sexual durante las últimas 4 semanas?

- Ninguna.....1
- Menos de una vez a la semana.....2
- Aproximadamente una vez a la semana...3 (Rodee un número)
- Varias veces a la semana.....4
- Diariamente.....5

22. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha tenido coitos?

- Ninguna.....1
- Menos de una vez a la semana.....2
- Aproximadamente una vez a la semana...3 (Rodee un número)
- Varias veces a la semana.....4
- Diariamente.....5

23. En general, ¿cómo calificaría su capacidad de función sexual durante las últimas 4 semanas?

- Muy pobre.....1
- Pobre.....2
- Justa.....3 (Rodee un número)
- Buena.....4
- Muy buena.....5

24. ¿Cómo de grande ha sido el problema, si lo ha habido, de los siguientes ítems durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número en cada línea)

	Ningún problema	Muy pequeño	Pequeño	Moderado	Grande
a.Su nivel de deseo sexual	0	1	2	3	4
b.Su capacidad de tener una erección	0	1	2	3	4
c.Su habilidad para alcanzar un orgasmo	0	1	2	3	4

25. En general, ¿cómo de grande ha sido su problema de función o falta de función sexual en las últimas 4 semanas?

- No ha habido problema..... 1
- Muy pequeño..... 2
- Pequeño..... 3 (Rodee un número)
- Moderado..... 4
- Grande..... 5

FUNCIÓN HORMONAL

La siguiente sección es sobre su función hormonal. Por favor, considere sólo las últimas 4 semanas.

26. En las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia experimentó sofocos?

- Más de una vez al día..... 1
- Aproximadamente una vez al día..... 2
- Más de una vez a la semana..... 3 (Rodee un número)
- Aproximadamente una vez a la semana... 4
- Rara vez o nunca..... 5

27. ¿Con qué frecuencia ha tenido sensibilidad en los senos durante las últimas 4 semanas?

- Más de una vez al día..... 1
- Aproximadamente una vez al día..... 2
- Más de una vez a la semana..... 3 (Rodee un número)
- Aproximadamente una vez a la semana... 4
- Rara vez o nunca..... 5

28. ¿Con qué frecuencia se ha sentido depresiva durante las últimas 4 semanas?

- Más de una vez al día..... 1
- Aproximadamente una vez al día..... 2
- Más de una vez a la semana..... 3 (Rodee un número)
- Aproximadamente una vez a la semana... 4
- Rara vez o nunca..... 5

29. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido falta de energía?

- Más de una vez al día..... 1
- Aproximadamente una vez al día..... 2
- Más de una vez a la semana..... 3 (Rodee un número)
- Aproximadamente una vez a la semana... 4
- Rara vez o nunca..... 5

30. ¿Cuánto cambio ha experimentado en su peso, si ha habido alguno, durante las últimas 4 semanas?

- Ganado 4,5 Kg o más.....1
- Ganado menos de 4,5 Kg.....2
- No ha habido cambio en su peso.....3 (Rodee un número)
- Perdido menos de 4,5 Kg.....4
- Perdido 4,5 Kg o más.....5

31. ¿Cómo de grande ha sido el problema, si lo ha habido, de los siguientes ítems durante las últimas 4 semanas? (Rodee un número en cada línea)

	Ningún problema	Muy pequeño	Pequeño	Moderado	Grande
a.Sofocos	0	1	2	3	4
b.Sensibilidad/Aumento de los senos	0	1	2	3	4
c.Pérdida de vello corporal	0	1	2	3	4
d.Sentirse deprimido	0	1	2	3	4
e.Falta de energía	0	1	2	3	4
f.Cambio en peso corporal	0	1	2	3	4

Satisfacción general

32. En general, ¿cómo de satisfecho está con el tratamiento recibido para su cáncer de próstata?

Extremadamente insatisfecho.....1

Insatisfecho.....2

Incierto.....3

Satisfecho.....4

Extremadamente satisfecho.....5

(Rodee un número)

ANEXO 5

Medical Outcomes Study 12-Punto Short Form Health Survey general (SF-12)

Las preguntas que siguen se rellenan a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber como se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales.

Por favor, conteste cada pregunta marcando una casilla. Si no está seguro de cómo responder a una pregunta, por favor, conteste lo que le parezca más cierto.

1.-En general, usted diría que su salud es.

Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2.-Las siguientes preguntas se refieren a actividades o cosas que usted podría hacer en un día normal. Su salud actual, ¿Le limita para hacer esas actividades o cosas? Si es así, ¿cuánto?

	1 Si, me limita mucho	2 Si, me limita un poco	3 No, no me limita nada
2. Esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Subir varios pisos por la escalera	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3.-Durante las últimas 4 semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en un trabajo o en sus actividades cotidiana, a causa de su salud física?

	1 Si	2 No
4.- ¿Hizo al menos de lo que hubiera querido hacer?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.-¿Tubo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Durante las 4 últimas semanas, ¿ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

1	2
Si	No

6. ¿Hizo menos de lo que hubiera querido hacer, por algún problema emocional?

7. ¿No hizo su trabajo o sus actividades cotidianas, por algún problema emocional?

8. Durante las 4 últimas semanas, ¿Hasta que punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho

Las preguntas que siguen se refieren a cómo ha sentido y como le han ido las cosas durante las últimas 4 semanas. En cada pregunta responda lo que le parezca más cómo se ha sentido usted. Durante las 4 últimas semanas ¿cuánto tiempo...

	1	2	3	4	5	6
	Siempre	Casi siempre	Muchas veces	Algunas veces	Solo 1 vez	Nunca
9...se sintió calmado y tranquilo?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10...tuvo mucha energía?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11...se sintió desanimado y triste?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

12. Durante las 4 últimas semana, ¿con qué frecuencia la salud o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

1	2	3	4	5
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siempre	Casi siempre	Algunas veces	Sólo a veces	Nunca alguna vez

ANEXO 6.-Anxiety and Depression Scale (HADS

HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE

Versión original de Zigmond y Snaith, 1983

Este cuestionario ha sido diseñado para ayudarnos a saber cómo se siente usted. Lea cada frase y marque la respuesta que más se ajusta a cómo se sintió durante la semana pasada. No piense mucho las respuestas. Lo más seguro es que si responde de prisa sus respuestas se ajustarán mucho más a cómo realmente se sintió.

1. Me siento tenso o nervioso.
 - Todos los días
 - Muchas veces
 - A veces
 - Nunca
2. Todavía disfruto con lo que antes me gustaba.
 - Como siempre
 - No lo bastante
 - Sólo un poco
 - Nada
3. Tengo una sensación de miedo, como si algo horrible me fuera a suceder.
 - Definitivamente y es muy fuerte
 - Sí, pero no es muy fuerte
 - Un poco, pero no me preocupa
 - Nada
4. Puedo reírme y ver el lado divertido de las cosas.
 - Al igual que siempre lo hice
 - No tanto ahora
 - Casi nunca
 - Nunca
5. Tengo mi mente llena de preocupaciones.
 - La mayoría de las veces
 - Con bastante frecuencia
 - A veces, aunque no muy a menudo
 - Sólo en ocasiones
6. Me siento alegre.
 - Nunca
 - No muy a menudo
 - A veces
 - Casi siempre
7. Puedo estar sentado confortablemente y sentirme relajado.
 - Siempre
 - Por lo general
 - No muy a menudo
 - Nunca
8. Me siento como si cada día estuviera más lento.
 - Por lo general, en todo momento
 - Muy a menudo
 - A veces
 - Nunca
9. Tengo una sensación extraña, como si tuviera mariposas en el estómago.
 - El Nunca
 - En ciertas ocasiones
 - Con bastante frecuencia
 - Muy a menudo
10. He perdido interés en mi aspecto personal.
 - Totalmente
 - No me preocupo tanto como debiera
 - Podría tener un poco más de cuidado
 - Me preocupo al igual que siempre
11. Me siento inquieto, como si no pudiera parar de moverme.
 - Mucho
 - Bastante
 - No mucho
 - Nada
12. Me siento optimista respecto al futuro.
 - Igual que siempre
 - Menos de lo que acostumbraba
 - Mucho menos de lo que acostumbraba
 - Nada
13. Me asaltan sentimientos repentinos de pánico.
 - Muy frecuentemente
 - Bastante a menudo
 - No muy a menudo
 - Rara vez
14. Me divierto con un buen libro, la radio, o un programa de televisión.
 - A menudo
 - A veces
 - No muy a menudo
 - Rara vez

ANEXO 7
Escala EORTC QLQ-C30. Calidad de vida relacionada con el cáncer.

	Nada	Un poco	Bastante	Mucho
1. ¿Tiene problemas haciendo actividades extenuantes como llevar bolsas pesadas de la compra o una maleta?	1	2	3	4
2. ¿Tiene algún problema al dar un paseo largo?	1	2	3	4
3. ¿Tiene algún problema al dar un paseo corto fuera de casa?	1	2	3	4
4. ¿Necesita quedarse en la cama o en una silla durante el día?	1	2	3	4
5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, lavarse o llendo al baño?	1	2	3	4

Durante la pasada semana:

	Nada	Un poco	Bastante	Mucho
6. ¿Ha estado limitado al realizar su trabajo u otras actividades diarias?	1	2	3	4
7. ¿Se ha sentido limitado al realizar sus hobbies u otra actividad de ocio?	1	2	3	4
8. ¿Le ha faltado el aliento?	1	2	3	4
9. ¿Ha tenido dolor?	1	2	3	4
10. ¿Necesita descansar?	1	2	3	4
11. ¿Ha tenido problemas para dormir?	1	2	3	4
12. ¿Se ha sentido débil?	1	2	3	4
13. ¿Ha tenido falta de apetito?	1	2	3	4

14. ¿Ha tenido náuseas?	1	2	3	4
15. ¿Ha vomitado?	1	2	3	4
16. ¿Ha estado estreñido?	1	2	3	4
17. ¿Ha tenido diarrea?	1	2	3	4
18. ¿Se ha sentido cansado?	1	2	3	4
19. ¿Ha interferido el dolor en su actividad diaria?	1	2	3	4
20. ¿Ha tenido dificultad para concentrarse al leer un periódico o ver la televisión?	1	2	3	4
21. ¿Se ha sentido tenso?	1	2	3	4
22. ¿Ha estado preocupado?	1	2	3	4
23. ¿Ha estado irritable?	1	2	3	4
24. ¿Se ha sentido deprimido?	1	2	3	4
25. ¿Ha tenido problemas para recordar ciertas cosas?	1	2	3	4
26. ¿Ha interferido su condición física o el tratamiento médico en su <u>vida familiar</u> ?	1	2	3	4
27. ¿Ha interferido su condición física o el tratamiento médico en su <u>vida social</u> ?	1	2	3	4
28. ¿Le ha causado su condición física o el tratamiento problemas económicos?	1	2	3	4

Para las próximas preguntas por favor rodee con un círculo el número entre 1 y 7 que mejor se adapta a usted.

29. ¿Cómo valoraría su salud en general durante la pasada semana?

1	2	3	4	5	6	7
						Excelente
Muy pobre						

30. ¿Cómo valoraría su calidad de vida en general durante la pasada semana?

1	2	3	4	5	6	7
						Excelente
Muy pobre						

Durante la pasada semana:

	Nada	Un poco	Bastante	Mucho
31. ¿Ha tenido calambres en el abdomen?	1	2	3	4
32. ¿Ha tenido problemas controlando sus intestinos?	1	2	3	4
33. ¿Ha tenido sangre en sus heces?	1	2	3	4
34. ¿Ha orinado frecuentemente?	1	2	3	4
35. ¿Ha sentido dolor o quemazón al orinar?	1	2	3	4
36. ¿Ha sufrido pérdidas de orina?	1	2	3	4
37. ¿Ha tenido problemas cerrando su vejiga?	1	2	3	4
38. ¿Ha tenido hinchazón en una o ambas piernas?	1	2	3	4

39. ¿Ha tenido dolores en la zona baja de la espalda?	1	2	3	4
40. ¿Ha sentido hormigueo o entumecimiento en las manos o los pies?	1	2	3	4
41. ¿Ha sentido irritación o dolor en la vagina o vulva?	1	2	3	4
42. ¿Ha tenido secreciones por la vagina?	1	2	3	4
43. ¿Ha tenido sangrado anormal de su vagina?	1	2	3	4
44. ¿Ha tenido sofocos y/o sudores?	1	2	3	4
45. ¿Se ha sentido físicamente menos atractativa a causa de su enfermedad o del tratamiento?	1	2	3	4
46. ¿Se ha sentido menos femenina a causa de su enfermedad o del tratamiento?	1	2	3	4
47. ¿Se ha sentido insatisfecha con su cuerpo?	1	2	3	4

ANEXO 8

Abreviaturas utilizadas en el texto

CP	Cáncer de próstata
PSA	Antígeno prostático específico
USPTSF	US Preventive Service Task Force
EEUU	Estados Unidos
BR	Bajo riesgo
SLPB	Supervivencia libre de progresión bioquímica
RI	Riesgo intermedio
AR	Alto riesgo
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
RTE	Radioterapia externa
TDA	Terapia de deprivación androgénica
RT	Radioterapia
AUA	Asociación Americana de Urología
ASTRO	Sociedad Americana de Oncología Radioterápica
SUO	Sociedad de Urología Oncológica
GS	Gleason Score
PHI	Prostate Health Intex
iPSA	PSA intact
hK2	Kalicleina humana 2
keV	Kilo electrón voltio
MeV	Mega electrón voltio
MV	Mega voltio
ALE	Acelerador Lineal de Electrones
T1/2	Vida media
ADN	Ácido desoxirribonucleico

VEGF	Factor de crecimiento endovascular
BT	Braquiterapia
TC	Tomografía computerizada
RM	Resonancia magnética
PET	Tomografía de emisión de positrones
IMRT	Radioterapia de intensidad modulada
VMAT	Terapia volumétrica de arco modulada
3DCRT	Radioterapia conformada 3D
PSPT	Protonterapia
IMPT	Protonterapia de intensidad modulada
Gy	Gray
OORR	Órganos de riesgo
SLEB	Supervivencia libre de enfermedad bioquímica
GI	Gastrointestinal
GU	Genitourinario
HT	Hormonoterapia
FC	Fraccionamiento convencional
HF	Hipofraccionada
SBRT	Radioterapia estereotáxica corporal
HE	Hipofraccionamiento extremo
LDR	Baja tasa de dosis
HDR	Alta tasa de dosis
RTOG	Radiation therapy oncology group
NR	No reportado
CTC	Criterios de toxicidad común
CTCAE	Criterios terminología comunes para efectos adversos
PRT	Protonterapia

LLUMC	Loma Linda University Medical Center
MPRI	Instituto del medio oeste de protonterapia
UFPTI	Universidad de Florida. Instituto de terapia de protones
SOBP	Pico de Bragg extendido
IGRT	Radioterapia guiada por imagen
ALARA	As Low As Reasonable Achievable
GyE	Equivalente gray
TRUS	Técnica transperineal con control ecográfico endorrectal
EAU	European Association of Urology
PR	Prostatectomía radical
PCRS	Prostate Cancer Results Study Group
TR	Tracto rectal
VA	Vigilancia activa
IPSS	Puntuación internacional para los síntomas prostáticos
ICIQ	Cuestionario internacional de consulta sobre incontinencia
EPIC	Expanded Prostate Cancer Index Composite
HADS	Escala hospitalaria de ansiedad y depresión
ICS	Sociedad Internacional de Continencia
IU	Incontinencia urinaria
HR	Hazard Ratio
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONI	Observatorio Nacional de Incontinencia
IUE	Incontinencia urinaria de esfuerzo
RTUP	Resección transuretral prostática
CUMS	Cistouretrografía miccional seriada
IUM	Incontinencia urinaria masculina
ITU	Infección del tracto urinario

RPM	Residuo postmiccional
RAO	Retención aguda de orina
ATOMS	Adjustable Transobturator Male System
KIM	Knotless Incontinence Mesh
AMS	American Medical Systems
APFIEQ-CyL	Asociación para la promoción de la formación e investigación en especialidades quirúrgicas en Castilla y León
CPOC	Cáncer de próstata órgano-confinado
TOT	Cinta suburetral transobturatriz
SD	Desviación estándar
IMC	Índice de masa corporal
HTA	Hipertensión arterial
HBP	Hiperplasia benigna de próstata
IECA	Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
ARA 2	Antagonistas de los receptores de la angiotensina 2
FMD	Frecuencia miccional diurna
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
DM2	Diabetes mellitus tipo 2
SOMA	Subjective, Objective, Management and Analytic
LENT	The Late Effects on Normal Tissues

ANEXO 9

Leyenda de tablas

Tabla 1	Incidencia estandarizada por edad por 100.000 habitantes en España por periodos de tiempo.
Tabla 2	Tasa estandarizada de mortalidad por 100.000 habitantes por cáncer de próstata en España de 2006 a 2015.
Tabla 3	Clasificación del cáncer próstata según el riesgo. Guía NCCN (v.2019)
Tabla 4	Tabla de fuentes encapsuladas utilizadas en braquiterapia.
Tabla 5	Constrains en un tratamiento convencional
Tabla 6	Constrains en un tratamiento hipofraccionado
Tabla 7	Ensayos fase III sobre escalada de dosis
Tabla 8	Tabla comparativa estudios retrospectivos SBRT prostática.
Tabla 9	Tabla comparativa de ensayos prospectivos de SBRT próstata con al menos 3 años de seguimiento.
Tabla 10	Diferencias braquiterapia LDR y HDR
Tabla 11	Resumen indicaciones de Radioterapia externa y braquiterapia según las guías de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Association of Urology (EAU) y y American Urological Association (AUA)
Tabla 12	Opciones de tratamiento del cáncer de próstata de bajo riesgo definidos por las guías de la NCCN, EAU y AUA
Tabla 13	Opciones de tratamiento del cáncer de próstata de riesgo intermedio definidos por las guías de la NCCN, EAU y AUA.
Tabla 14	Opciones de tratamiento del cáncer de próstata de alto riesgo definidos por las guías de la NCCN, EAU y AUA.
Tabla 15	Mortalidad por Cáncer de Próstata, Incidencia de Progresión Clínica y Enfermedad Metastásica, y Mortalidad por todas las causas del ensayo Protect
Tabla 16	Recomendaciones de las guías clínicas de la EAU para el tratamiento de la IUE en el varón.
Tabla 17	Edad en grupos GA y GB
Tabla 18	Edad en grupos GA éxito y GA fracaso
Tabla 19	Edad en grupos GB éxito y GB fracaso

Tabla 20	PSA en grupos GA y GB
Tabla 21	PSA en grupos GA éxito y GA fracaso
Tabla 22	PSA en grupos GB éxito y GB fracaso
Tabla 23	IMC en grupos GA éxito y GA fracaso
Tabla 24	IMC en grupos GB éxito y GB fracaso
Tabla 25	TNM en grupos GA y GB
Tabla 26	TNM en grupos GA éxito y GA fracaso
Tabla 27	TNM en grupos GB éxito y GB fracaso
Tabla 28	TIEMPO DE EVOLUCIÓN en grupos GA y GB
Tabla 29	TIEMPO DE EVOLUCIÓN en grupos GA éxito y GA fracaso
Tabla 30	TIEMPO DE EVOLUCIÓN en grupos GB éxito y GB fracaso
Tabla 31	TIEMPO DE EVOLUCIÓN en grupos GA y GB éxito.
Tabla 32	Volumen prostático en grupos GA y GB
Tabla 33	Volumen prostático en grupos GA éxito y fracaso
Tabla 34	Volumen prostático en grupos GB éxito y fracaso
Tabla 35	Volumen prostático en grupos GA y GB éxito
Tabla 36	Gleason en grupos GA y GB
Tabla 37	Gleason en grupos GA éxito y fracaso
Tabla 38	Gleason en grupos GB éxito y fracaso
Tabla 39	Gleason en grupos GA y GB éxito
Tabla 40	Distribución de los diagnósticos secundarios en la muestra general y grupos GA y GB.
Tabla 41	Comparación de los diagnósticos secundarios en la muestra general y grupos GA y GB.
Tabla 42	Distribución de los diagnósticos secundarios en el grupo GA con éxito y fracaso.
Tabla 43	Comparación de los diagnósticos secundarios en el grupo GA con éxito y fracaso.

Tabla 44	Distribución de los diagnósticos secundarios en el grupo GB éxito y fracaso.
Tabla 45	Comparación de los diagnósticos secundarios en el grupo GB éxito y fracaso.
Tabla 46	Distribución de los diagnósticos secundarios en el grupo GA y GB con éxito
Tabla 47	Comparación de los diagnósticos secundarios en el grupo GA y GB con éxito.
Tabla 48	Distribución de los diagnósticos secundarios en el grupo GA y GB fracaso.
Tabla 49	Distribución de los Dispositivos en el grupo GA y GB
Tabla 50	Comparación de los Dispositivos en el grupo GA y GB
Tabla 51	Distribución de los Dispositivos en el grupo GA éxito y fracaso.
Tabla 52	Comparación de los Dispositivos en el grupo GA con éxito y fracaso.
Tabla 53	Distribución de los Dispositivos en los grupos GB éxito y fracaso
Tabla 54	Comparación de los Dispositivos en los grupos GB éxito y fracaso.
Tabla 55	Distribución de los Dispositivos en los grupos GA y GB éxito.
Tabla 56	Comparación de los Dispositivos en los grupos GA y GB éxito.
Tabla 57	Distribución de los Dispositivos en los grupos GA y GB fracaso
Tabla 58	Comparación de los Dispositivos en los grupos GA y GB fracaso
Tabla 59	Tabla comparativa de la toxicidad producida por cirugía o radioterapia externa en cáncer de próstata localizado
Tabla 60	Tabla comparativa de la incontinencia urinaria tras cirugía o radioterapia en cáncer de próstata localizado.
Tabla 61	Porcentaje de pacientes por grupos según el dispositivo implantado en la cirugía de la incontinencia urinaria.

ANEXO 10

Leyenda de figuras

- Figura 1 Incidencia estandarizada por edad por 100.000 habitantes en España por periodos de tiempo.
- Figura 2 Tasa estandarizada de mortalidad por 100.000 habitantes por cáncer de próstata en España de 2006 a 2015.
- Figura 3 Efecto fotoeléctrico. El fotón se absorbe
- Figura 4 Efecto Compton. El fotón se dispersa
- Figura 5 Efecto de producción de pares
- Figura 6 Esquema de un Acelerador lineal de electrones
- Figura 7 Giros posibles del Gantry de un ALE, con ello generación de múltiples incidencias.
- Figura 8 Posibles mecanismos de daño al ADN
- Figura 9 Ejemplos de distribución de dosis de RT 3D, IMRT, VMAT, protonterapia (PSPT), protonterapia de intensidad modulada (IMPT) y un plan de tratamiento de braquiterapia (BT) calculado sobre el mismo paciente.
- Figura 10 Histograma dosis volumen de una dosimetría de cáncer de próstata.
- Figura 11 Esquema de fases de tratamiento con radioterapia
- Figura 12 Plan de tratamiento y distribución de dosis para SBRT en cáncer de próstata con una técnica no coplanar
- Figura 13 Comparación de la distribución de la dosis relativa en profundidad de los protones frente a los fotones y electrones.
- Figura 14 Planificación dosimétrica que compara los planes de la PRT con (A) haz único a 45 GyE, (B) dos campos laterales a 81 GyE; plan basado en fotones con (C) IMRT a 45 Gy y (D) dosis escalada de 81 Gy.
- Figura 15 Dosimetría clínica de una sesión de braquiterapia
- Figura 16 Técnica de colocación transperineal agujas para la colocación de semillas con robot gracias al cual no es necesario la colocación de semillas de forma manual.
- Figura 17 Agujas insertadas en próstata para braquiterapia HDR
- Figura 18 TC con Dosimetría HDR de próstata con catéteres implantados y líneas de isodosis superpuestas

- Figura 19 Ecografía con dosimetría HDR con catéteres implantados y líneas de isodosis superpuestas
- Figura 20 Estimaciones de Kaplan-Meier de supervivencia específica por cáncer de próstata y libre de progresión, según el grupo de tratamiento
- Figura 21 Resultados de la Función Urinaria y Efecto en la Calidad de Vida
- Figura 22 Resultados de la función sexual y el efecto sobre la calidad de vida
- Figura 23 Resultados de la Función Intestinal y Efecto en la Calidad de Vida
- Figura 24 Resultados de la calidad de vida relacionada con la salud
- Figura 25 Prevalencia de la incontinencia urinaria, que va incrementándose a medida que aumenta la edad de los varones
- Figura 26 Prevalencia global de la incontinencia en el varón, según los diferentes estudios realizados en España
- Figura 27 Prevalencia de la incontinencia urinaria en personas mayores de 65 años, según los diferentes estudios realizados en España
- Figura 28 Elementos implicados en la continencia urinaria (visión anatómica sagital).
- Figura 29 Algoritmo propuesto por la EAU para el tratamiento inicial de la incontinencia urinaria masculina (IUM).
- Figura 30 Sustancias periuretrales más utilizadas
- Figura 31 Esfínter periuretral con mioblastos/fibroblastos inyectados
- Figura 32 Balones Pro-ACT□ desactivado y activado
- Figura 33 Cistografía miccional realizada en un paciente por recaída de su IUE en la que se objetiva migración del balón derecho
- Figura 34 Colocación de los balones del PROACT a nivel del cuello vesical guiado por ecografía transrectal
- Figura 35 Ejemplo de simplicidad en el ajuste de la prótesis
- Figura 36 Sling ajustable ARGUS
- Figura 37 Fijación de las arandelas a la fascia de los rectos
- Figura 38 Sling ajustable Remeex, se observa el varitensor fijado a la prótesis listo para ajustar la tensión
- Figura 39 Sistema ajustable ATOMS a través de un puerto autosellable que se coloca en la zona suprapúbica

- Figura 40 Dispositivo Phorbas
- Figura 41 Guías de inerción extensibles (E-RIG).
- Figura 42 Sistema no ajustable InVance. En la radiografía de la pelvis se pueden observar los tornillos de titanio que anclan la malla en las ramas isquiopubianas
- Figura 43 Anclaje del InVance a las ramas isquiopubianas
- Figura 44 Recolocación proximal con compresión puntual del periné medio durante una cistouretrografía micccional
- Figura 45 Sistema no ajustable ADVANCE
- Figura 46 Sistema no ajustable I STOP TOMS
- Figura 47 KIM Male System
- Figura 48 Ausencia de nudos de KIM Male System
- Figura 49 Esfínter urinario artificial AMS-800
- Figura 50 Esfínter urinario artificial Flowsecure
- Figura 51 Flowsecure (Presurgy)
- Figura 52 Esfínter urinario artificial ZEPHYR ZSI 375.
- Figura 53 Ilustración del esfínter urinario artificial ZSI 375
- Figura 54 Distribución de la Edad en la muestra general
- Figura 55 Distribución de la Edad en los grupos GA y GB
- Figura 56 Distribución de la Edad en la muestra general del grupo GA
- Figura 57 Distribución de la Edad entre los grupos GA éxito y GA fracaso.
- Figura 58 Distribución de la Edad en la muestra general de GB
- Figura 59 Distribución de la Edad entre GB éxito y GB fracaso.
- Figura 60 Distribución del PSA en la muestra general
- Figura 61 Distribución del PSA en grupos GA y GB
- Figura 62 Distribución del PSA en la muestra general del grupo GA.
- Figura 63 Distribución del PSA en lo grupos GA éxito y GA fracaso
- Figura 64 Distribución del PSA en la muestra general en el grupo GB

- Figura 65 Distribución del PSA entre GB éxito y GB fracaso
- Figura 66 Distribución del IMC en la muestra general
- Figura 67 Distribución del IMC en los grupos GA y GB
- Figura 68 Distribución del IMC en la muestra general del grupo GA
- Figura 69 Distribución del IMC en los grupos GA éxito y GA fracaso
- Figura 70 Distribución del IMC en la muestra general del grupo GB
- Figura 71 Distribución del IMC en los grupos GB éxito y GB fracaso
- Figura 72 Distribución del TNM en la muestra general
- Figura 73 Distribución del TNM en los grupos GA y GB.
- Figura 74 Distribución del TNM en la muestra general en el grupo GA.
- Figura 75 Distribución del TNM en la muestra general del grupo GB
- Figura 76 Distribución del TNM en los grupos GB éxito y GB fracaso
- Figura 77 Distribución del TIEMPO DE EVOLUCIÓN en la muestra general
- Figura 78 Distribución del TIEMPO DE EVOLUCIÓN en los grupos GA y GB
- Figura 79 Distribución del TIEMPO DE EVOLUCIÓN en la muestra general en el grupo GA.
- Figura 80 Distribución del TIEMPO DE EVOLUCIÓN en la muestra general en el grupo GB.
- Figura 81 Distribución del TIEMPO DE EVOLUCIÓN en los grupos GB éxito y GB fracaso.
- Figura 82 Distribución del TIEMPO DE EVOLUCIÓN en la muestra general.
- Figura 83 Distribución del Volumen prostático en la muestra general
- Figura 84 Distribución del Volumen prostático en los grupos GA y GB
- Figura 85 Distribución del Volumen prostático en la muestra general en el Grupo GA.
- Figura 86 Distribución del Volumen prostático en los grupos GA éxito y GA fracaso
- Figura 87 Distribución del Volumen prostático en la muestra general en el Grupo GB
- Figura 88 Distribución del Volumen prostático en los grupos GB éxito y GB fracaso
- Figura 89 Distribución del Volumen prostático en los grupos GA éxito y GB éxito

- Figura 90 Distribución del Gleason en la muestra general.
- Figura 91 Distribución del Gleason en los grupos GA y GB
- Figura 92 Distribución del Gleason en la muestra general en el grupo GA
- Figura 93 Distribución del Gleason en los grupos GA éxito y GA fracaso.
- Figura 94 Distribución del Gleason en la muestra general en el grupo GB
- Figura 95 Distribución del Gleason GB éxito y GB fracaso
- Figura 96 Distribución del Gleason en los grupos GA éxito y GB éxito
- Figura 97 Distribución de los diagnósticos secundarios en la muestra general y grupos GA y GB
- Figura 98 Distribución de los antecedentes quirúrgicos en la muestra general y grupos GA y GB.
- Figura 99 Distribución de los tratamientos de los diagnósticos secundarios en la muestra general y grupos GA y GB.
- Figura 100 Distribución de los diagnósticos secundarios en el grupo GA éxito y fracaso.
- Figura 101 Distribución de los antecedentes quirúrgicos en el grupo GA éxito y fracaso.
- Figura 102 Distribución de los tratamientos de los diagnósticos secundarios en el grupo GA éxito y fracaso.
- Figura 103 Distribución de los diagnósticos secundarios en el grupo GB éxito y fracaso.
- Figura 104 Distribución de los antecedentes quirúrgicos previos en el grupo GB éxito y fracaso.
- Figura 105 Distribución de los tratamientos de los diagnósticos secundarios en el grupo GB éxito y fracaso.
- Figura 106 Distribución de los diagnósticos secundarios en grupos GA y GB éxito
- Figura 107 Distribución de los antecedentes quirúrgicos en los grupos GA y GB éxito.
- Figura 108 Distribución de los tratamientos de los diagnósticos secundarios en grupos GA y GB con éxito.
- Figura 109 Distribución de los diagnósticos secundarios en grupos GA y GB con fracaso.

- Figura 110 Distribución de los antecedentes quirúrgicos en los grupos GA y GB fracaso.
- Figura 111 Distribución de los tratamientos de los diagnósticos secundarios en grupos GA y GB fracaso.
- Figura 112 Distribución de los Dispositivos en grupos GA y GB
- Figura 113 Distribución de los Dispositivos en grupos GA con éxito y fracaso.
- Figura 114 Distribución de los Dispositivos en los grupos GB éxito y fracaso.
- Figura 115 Distribución de los Dispositivos entre los grupos GA y GB éxito
- Figura 116 Distribución de los Dispositivos entre los grupos GA y GB fracaso
- Figura 117 Flujo de pacientes en nuestro estudio

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2010;46(17):3040-52.
2. Houston KA, King J, Li J, Jemal A. Trends in prostate cancer incidence rates and prevalence of prostate specific antigen screening by socioeconomic status and regions in the United States, 2004 to 2013. *The Journal of urology*. 2018;199(3):676-82.
3. Rivera Triana DP, López Daza DF, Gamba Rincón MR, González Rangel AL. Calidad de las guías de práctica clínica publicadas en nutrición de pacientes hospitalizados adultos oncológicos. *Nutrición Hospitalaria*. 2014;29(1):146-52.
4. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. *Europ Association Urol*. 2018.
5. D'amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Jama*. 1998;280(11):969-74.
6. Chism DB, Hanlon AL, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Pollack A. A comparison of the single and double factor high-risk models for risk assignment of prostate cancer treated with 3D conformal radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2004;59(2):380-5.
7. Mitchell JA, Cooperberg MR, Elkin EP, Lubeck DP, Mehta SS, Kane CJ, et al. Ability of 2 pretreatment risk assessment methods to predict prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE. *The Journal of urology*. 2005;173(4):1126-31.
8. Reese AC, Pierorazio PM, Han M, Partin AW. Contemporary evaluation of the National Comprehensive Cancer Network prostate cancer risk classification system. *Urology*. 2012;80(5):1075-9.
9. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, Pei X, Zhang Z, Polkinghorn W, et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *European urology*. 2015;67(6):1009-16.
10. Keane FK, Chen MH, Zhang D, Loffredo MJ, Kantoff PW, Renshaw AA, et al. The likelihood of death from prostate cancer in men with favorable or unfavorable intermediate-risk disease. *Cancer*. 2014;120(12):1787-93.
11. Sanda MG, Chen RC, Crispino T, Freedland S, Nelson M, Reston J, et al. Clinically localized prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline. *Risk*. 2017;6:27.
12. Serrano NA, Anscher MS. Favorable vs unfavorable intermediate-risk prostate cancer: a review of the new classification system and its impact on treatment recommendations. *Oncology*. 2016;30(3).
13. Bohnen AM, Groeneveld FP, Bosch JR. Serum prostate-specific antigen as a predictor of prostate volume in the community: the Krimpen study. *European urology*. 2007;51(6):1645-53.
14. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent—update 2013. *European urology*. 2014;65(1):124-37.

15. Palisaar JR, Noldus J, Loppenberg B, von Bodman C, Sommerer F, Eggert T. Comprehensive report on prostate cancer misclassification by 16 currently used low-risk and active surveillance criteria. *BJU international*. 2012;110(6 Pt B):E172-81.
16. Shah N, Ioffe V. Re: The Prostate Health Index Selectively Identifies Clinically Significant Prostate Cancer: S. Loeb, M. G. Sanda, D. L. Broyles, S. S. Shin, C. H. Bangma, J. T. Wei, A. W. Partin, G. G. Klee, K. M. Slawin, L. S. Marks, R. H. N. van Schaik, D. W. Chan, L. J. Sokoll, A. B. Cruz, I. A. Mizrahi and W. J. Catalona *J Urol* 2015;193:1163-1169. *The Journal of urology*. 2015;194(6):1825-6.
17. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, Bray T, Cannon JA, Cooper G, et al. Genetic/familial high-risk assessment: colorectal version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016;14(8):1010-30.
18. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K, et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Goteborg, Sweden. *BMC medicine*. 2008;6:19.
19. Vickers A, Cronin A, Roobol M, Savage C, Peltola M, Pettersson K, et al. Reducing unnecessary biopsy during prostate cancer screening using a four-kallikrein panel: an independent replication. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(15):2493-8.
20. Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ, Savage CJ, Peltola M, Pettersson K, et al. A four-kallikrein panel predicts prostate cancer in men with recent screening: data from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, Rotterdam. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010;16(12):3232-9.
21. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl C-G, Becker C, Pettersson K, et al. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Göteborg, Sweden. *BMC medicine*. 2008;6(1):19.
22. Gupta A, Roobol M, Savage C, Peltola M, Pettersson K, Scardino P, et al. A four-kallikrein panel for the prediction of repeat prostate biopsy: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer screening in Rotterdam, Netherlands. *British journal of cancer*. 2010;103(5):708.
23. Parekh DJ, Punnen S, Sjoberg DD, Asroff SW, Bailen JL, Cochran JS, et al. A multi-institutional prospective trial in the USA confirms that the 4Kscore accurately identifies men with high-grade prostate cancer. *European urology*. 2015;68(3):464-70.
24. Stattin P, Vickers AJ, Sjoberg DD, Johansson R, Granfors T, Johansson M, et al. Improving the specificity of screening for lethal prostate cancer using prostate-specific antigen and a panel of kallikrein markers: a nested case-control study. *European urology*. 2015;68(2):207-13.
25. Hutchinson F. Molecular basis for action of ionizing radiations. *Science (New York, NY)*. 1961;134(3478):533-8.
26. Cornforth MN, Bedford JS. A quantitative comparison of potentially lethal damage repair and the rejoining of interphase chromosome breaks in low passage normal human fibroblasts. *Radiation research*. 1987;111(3):385-405.
27. FitzGerald T, Daugherty C, Kase K, Rothstein L, McKenna M, Greenberger J. Activated human N-ras oncogene enhances X-irradiation repair of mammalian cells in vitro less effectively at low dose rate. Implications for increased therapeutic ratio of low dose rate irradiation. *American journal of clinical oncology*. 1985;8(6):517-22.

28. Sklar MD. The ras oncogenes increase the intrinsic resistance of NIH 3T3 cells to ionizing radiation. *Science (New York, NY)*. 1988;239(4840):645-7.
29. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Azarnia N, Shin DM, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine*. 2006;354(6):567-78.
30. Willett CG, Duda DG, Czito BG, Bendell JC, Clark JW, Jain RK. Targeted therapy in rectal cancer. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2007;21(9):1055-65; discussion 65, 70, 75 passim.
31. Peeters S, Heemsbergen WD, Koper P, Van Putten W, Slot A, Dielwart M, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(13):1990-6.
32. Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The lancet oncology*. 2007;8(6):475-87.
33. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2009;74(5):1405-18.
34. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(7):1106-11.
35. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 2001;166(3):876-81.
36. Kim MM, Hoffman KE, Levy LB, Frank SJ, Pugh TJ, Choi S, et al. Improvement in prostate cancer survival over time: a 20-year analysis. *The Cancer Journal*. 2012;18(1):1-8.
37. Kalbasi A, Li J, Berman AT, Swisher-McClure S, Smaldone M, Uzzo RG, et al. Dose-escalated irradiation and overall survival in men with nonmetastatic prostate cancer. *JAMA oncology*. 2015;1(7):897-906.
38. Glass AS, Cowan JE, Fuldeore MJ, Cooperberg MR, Carroll PR, Kenfield SA, et al. Patient demographics, quality of life, and disease features of men with newly diagnosed prostate cancer: trends in the PSA era. *Urology*. 2013;82(1):60-6.
39. Fonteyne V, Ost P, Vanpachtenbeke F, Colman R, Sadeghi S, Villeirs G, et al. Rectal toxicity after intensity modulated radiotherapy for prostate cancer: which rectal dose volume constraints should we use? *Radiotherapy and Oncology*. 2014;113(3):398-403.
40. Vanneste BG, Van De Voorde L, de Ridder RJ, Van Limbergen EJ, Lambin P, van Lin EN. Chronic radiation proctitis: tricks to prevent and treat. *Int J Colorectal Dis*. 2015;30(10):1293-303.
41. George FW, Carlton CE, Jr., Dykhuizen RF, Dillon JR. COBALT-60 TELECURITHERAPY IN THE DEFINITIVE TREATMENT OF CARCINOMA OF THE PROSTATE: A PRELIMINARY REPORT. *The Journal of urology*. 1965;93:102-9.

42. Dal Pra A, Souhami L. Prostate cancer radiation therapy: A physician's perspective. *Physica medica : PM : an international journal devoted to the applications of physics to medicine and biology : official journal of the Italian Association of Biomedical Physics (AIFB)*. 2016;32(3):438-45.
43. Scobioala S, Kittel C, Wissmann N, Haverkamp U, Channaoui M, Habibeh O, et al. A treatment planning study comparing tomotherapy, volumetric modulated arc therapy, Sliding Window and proton therapy for low-risk prostate carcinoma. *Radiation oncology (London, England)*. 2016;11(1):128.
44. Kilby W, Dooley JR, Kuduvalli G, Sayeh S, Maurer CR, Jr. The CyberKnife Robotic Radiosurgery System in 2010. *Technology in cancer research & treatment*. 2010;9(5):433-52.
45. Vanneste BG, Van Limbergen EJ, van Lin EN, van Roermund JG, Lambin P. Prostate cancer radiation therapy: what do clinicians have to know? *BioMed research international*. 2016;2016.
46. Low NN, Vijayakumar S, Rosenberg I, Rubin S, Virudachalam R, Spelbring DR, et al. Beam's eye view based prostate treatment planning: is it useful? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1990;19(3):759-68.
47. Milosevic M, Voruganti S, Blend R, Alasti H, Warde P, McLean M, et al. Magnetic resonance imaging (MRI) for localization of the prostatic apex: comparison to computed tomography (CT) and urethrography. *Radiotherapy and oncology*. 1998;47(3):277-84.
48. Rasch C, Barillot I, Remeijer P, Touw A, van Herk M, Lebesque JV. Definition of the prostate in CT and MRI: a multi-observer study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1999;43(1):57-66.
49. Horsley PJ, Aherne NJ, Edwards GV, Benjamin LC, Wilcox SW, McLachlan CS, et al. Planning magnetic resonance imaging for prostate cancer intensity-modulated radiation therapy: Impact on target volumes, radiotherapy dose and androgen deprivation administration. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*. 2015;11(1):15-21.
50. Chang JH, Lim Joon D, Nguyen BT, Hiew CY, Esler S, Angus D, et al. MRI scans significantly change target coverage decisions in radical radiotherapy for prostate cancer. *Journal of medical imaging and radiation oncology*. 2014;58(2):237-43.
51. Villeirs GM, De Meerleer GO. Magnetic resonance imaging (MRI) anatomy of the prostate and application of MRI in radiotherapy planning. *Eur J Radiol*. 2007;63(3):361-8.
52. Roach III M, Faillace-Akazawa P, Malfatti C, Holland J, Hricak H. Prostate volumes defined by magnetic resonance imaging and computerized tomographic scans for three-dimensional conformal radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1996;35(5):1011-8.
53. Sander L, Langkilde NC, Holmberg M, Carl J. MRI target delineation may reduce long-term toxicity after prostate radiotherapy. *Acta Oncologica*. 2014;53(6):809-14.
54. Seppala T, Visapaa H, Collan J, Kapanen M, Beule A, Kouri M, et al. Converting from CT- to MRI-only-based target definition in radiotherapy of localized prostate cancer: A comparison between two modalities. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2015;191(11):862-8.
55. Weiss E, Hess CF. Comment by E. Weiss and C. F. Hess on G. M. Villeirs et al. "Interobserver delineation variation using CT versus combined CT + MRI in intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer" in: *Strahlenther Onkol* 2005;181:424-30 (No. 7). *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Rontgengesellschaft [et al]*. 2005;181(11):743-4; author reply 5-6.

56. Mellon EA, Javedan K, Strom TJ, Moros EG, Biagioli MC, Fernandez DC, et al. A dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy with step-and-shoot intensity modulated radiation therapy for prostate cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2015;5(1):11-5.
57. Palma D, Vollans E, James K, Nakano S, Moiseenko V, Shaffer R, et al. Volumetric modulated arc therapy for delivery of prostate radiotherapy: comparison with intensity-modulated radiotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2008;72(4):996-1001.
58. Catton CN, Lukka H, Gu C-S, Martin JM, Supiot S, Chung PW, et al. Randomized trial of a hypofractionated radiation regimen for the treatment of localized prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2017;35(17):1884-90.
59. Liang J, Wu Q, Yan D. The role of seminal vesicle motion in target margin assessment for online image-guided radiotherapy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2009;73(3):935-43.
60. Rijkhorst EJ, Lakeman A, Nijkamp J, de Bois J, van Herk M, Lebesque JV, et al. Strategies for online organ motion correction for intensity-modulated radiotherapy of prostate cancer: prostate, rectum, and bladder dose effects. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2009;75(4):1254-60.
61. Langenhuijsen JF, van Lin EN, Kiemeny LA, van der Vight LP, McColl GM, Visser AG, et al. Ultrasound-guided transrectal implantation of gold markers for prostate localization during external beam radiotherapy: complication rate and risk factors. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2007;69(3):671-6.
62. Fawaz ZS, Yassa M, Nguyen DH, Vavassis P. Fiducial marker implantation in prostate radiation therapy: complication rates and technique. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique.* 2014;18(8):736-9.
63. Sveistrup J, af Rosenschold PM, Deasy JO, Oh JH, Pommer T, Petersen PM, et al. Improvement in toxicity in high risk prostate cancer patients treated with image-guided intensity-modulated radiotherapy compared to 3D conformal radiotherapy without daily image guidance. *Radiation oncology (London, England).* 2014;9:44.
64. Foster RD, Solberg TD, Li HS, Kerkhoff A, Enke CA, Willoughby TR, et al. Comparison of transabdominal ultrasound and electromagnetic transponders for prostate localization. *Journal of applied clinical medical physics.* 2010;11(1):2924.
65. Oldham M, Letourneau D, Watt L, Hugo G, Yan D, Lockman D, et al. Cone-beam-CT guided radiation therapy: A model for on-line application. *Radiother Oncol.* 2005;75(3):271-8.
66. Raaymakers BW, Lagendijk JJ, Overweg J, Kok JG, Raaijmakers AJ, Kerkhof EM, et al. Integrating a 1.5 T MRI scanner with a 6 MV accelerator: proof of concept. *Physics in medicine and biology.* 2009;54(12):N229-37.
67. Fung AY, Ayyangar KM, Djajaputra D, Nehru RM, Enke CA. Ultrasound-based guidance of intensity-modulated radiation therapy. *Medical dosimetry : official journal of the American Association of Medical Dosimetrists.* 2006;31(1):20-9.
68. Zelefsky MJ, Levin EJ, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Jackson A, et al. Incidence of late rectal and urinary toxicities after three-dimensional conformal radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2008;70(4):1124-9.
69. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):104-9.
70. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-

term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2014;15(4):464-73.

71. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;80(4):1056-63.

72. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;70(1):67-74.

73. Al-Mamgani A, Heemsbergen WD, Peeters ST, Lebesque JV. Role of intensity-modulated radiotherapy in reducing toxicity in dose escalation for localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;73(3):685-91.

74. Withers HR. Biologic basis for altered fractionation schemes. *Cancer*. 1985;55(9 Suppl):2086-95.

75. Thames HD, Jr., Withers HR, Peters LJ, Fletcher GH. Changes in early and late radiation responses with altered dose fractionation: implications for dose-survival relationships. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1982;8(2):219-26.

76. Hoffmann AL, Nahum AE. Fractionation in normal tissues: the (α/β) eff concept can account for dose heterogeneity and volume effects. *Physics in Medicine & Biology*. 2013;58(19):6897.

77. Brenner MJ, Kaplan ID. Is there any benefit from hypofractionation in external-beam irradiation for prostate cancer? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(17):1851-2.

78. Clemente S, Nigro R, Oliviero C, Marchioni C, Esposito M, Giglioli FR, et al. Role of the technical aspects of hypofractionated radiation therapy treatment of prostate cancer: a review. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2015;91(1):182-95.

79. Cho LC, Timmerman R, Kavanagh B. Hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *Prostate Cancer*. 2013;2013:103547.

80. Jabbari S, Weinberg VK, Shinohara K, Speight JL, Gottschalk AR, Hsu IC, et al. Equivalent biochemical control and improved prostate-specific antigen nadir after permanent prostate seed implant brachytherapy versus high-dose three-dimensional conformal radiotherapy and high-dose conformal proton beam radiotherapy boost. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;76(1):36-42.

81. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):1047-60.

82. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, Aluwini S, Schimmel E, Krol S, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(8):1061-9.

83. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, Bruner DW, Low D, Swanson GP, et al. Randomized Phase III Noninferiority Study Comparing Two Radiotherapy Fractionation Schedules in Patients With Low-Risk Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(20):2325-32.

84. Catton CN, Lukka H, Julian JA, Gu C-S, Martin J, Supiot S, et al. A randomized trial of a shorter radiation fractionation schedule for the treatment of localized prostate cancer. *American Society of Clinical Oncology*; 2016.

85. Wilkins A, Mossop H, Syndikus I, Khoo V, Bloomfield D, Parker C, et al. Hypofractionated radiotherapy versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with intermediate-risk localised prostate cancer: 2-year patient-reported outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(16):1605-16.
86. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, van Lin E, Krol S, van der Toorn PP, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(3):274-83.
87. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2016;17(4):464-74.
88. Kuban D, Nogueras-Gonzalez G, Hamblin L, Lee A, Choi S, Frank S, et al. Preliminary report of a randomized dose escalation trial for prostate cancer using hypofractionation. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2010;78(3):S58-S9.
89. Hoffman KE, Voong KR, Pugh TJ, Skinner H, Levy LB, Takiar V, et al. Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: results from a randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2014;88(5):1074-84.
90. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, Saracino B, Petrongari MG, Pinnaro P, et al. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;84(5):1172-8.
91. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, et al. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2013;31(31):3860-8.
92. Wang L, Jacob R, Chen L, Feigenberg S, Konski A, Ma C, et al. Stereotactic IMRT for prostate cancer: setup accuracy of a new stereotactic body localization system. *Journal of applied clinical medical physics*. 2004;5(2):18-28.
93. Kirkpatrick JP, Meyer JJ, Marks LB. The linear-quadratic model is inappropriate to model high dose per fraction effects in radiosurgery. *Seminars in radiation oncology*. 2008;18(4):240-3.
94. Brenner DJ. The linear-quadratic model is an appropriate methodology for determining isoeffective doses at large doses per fraction. *Seminars in radiation oncology*. 2008;18(4):234-9.
95. Dr-Nicholas, Morrison K. Reino Unido. Royal Marsden Hospital.
96. Zaorsky NG, Ohri N, Showalter TN, Dicker AP, Den RB. Systematic review of hypofractionated radiation therapy for prostate cancer. *Cancer treatment reviews*. 2013;39(7):728-36.
97. Koontz BF, Bossi A, Cozzarini C, Wiegel T, D'Amico A. A systematic review of hypofractionation for primary management of prostate cancer. *European urology*. 2015;68(4):683-91.
98. Loblaw A, Cheung P, D'Alimonte L, Deabreu A, Mamedov A, Zhang L, et al. Prostate stereotactic ablative body radiotherapy using a standard linear accelerator: toxicity, biochemical, and pathological outcomes. *Radiother Oncol*. 2013;107(2):153-8.
99. Aluwini S, van Rooij P, Hoogeman M, Kirkels W, Kolkman-Deurloo IK, Bangma C. Stereotactic body radiotherapy with a focal boost to the MRI-visible tumor

as monotherapy for low- and intermediate-risk prostate cancer: early results. *Radiation oncology (London, England)*. 2013;8:84.

100. Kim DW, Cho LC, Straka C, Christie A, Lotan Y, Pistenmaa D, et al. Predictors of rectal tolerance observed in a dose-escalated phase 1-2 trial of stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2014;89(3):509-17.

101. Fuller DB, Naitoh J, Mardirossian G. Virtual HDR CyberKnife SBRT for Localized Prostatic Carcinoma: 5-Year Disease-Free Survival and Toxicity Observations. *Frontiers in oncology*. 2014;4:321.

102. Meier R, Beckman A, Henning G, Mohideen N, Woodhouse S, Williamson S, et al. Stereotactic body radiation therapy for intermediate-risk prostate cancer: five-year outcomes from a multi-institutional study. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2015;93(3):S199.

103. Meier RM, Bloch DA, Cotrutz C, Beckman AC, Henning GT, Woodhouse SA, et al. Multicenter Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy for Low- and Intermediate-Risk Prostate Cancer: Survival and Toxicity Endpoints. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2018;102(2):296-303.

104. Evans JR, Zhao S, Daignault S, Sanda MG, Michalski J, Sandler HM, et al. Patient-reported quality of life after stereotactic body radiotherapy (SBRT), intensity modulated radiotherapy (IMRT), and brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2015;116(2):179-84.

105. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;67(4):1099-105.

106. Chen LN, Suy S, Uhm S, Oermann EK, Ju AW, Chen V, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for clinically localized prostate cancer: the Georgetown University experience. *Radiation oncology (London, England)*. 2013;8:58.

107. Bolzicco G, Favretto MS, Satariano N, Scremin E, Tambone C, Tasca A. A single-center study of 100 consecutive patients with localized prostate cancer treated with stereotactic body radiotherapy. *BMC Urol*. 2013;13:49.

108. Tree AC, Ostler P, Hoskin P, Dankulchai P, Nariyangadu P, Hughes RJ, et al. Prostate stereotactic body radiotherapy-first UK experience. *Clinical oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*. 2014;26(12):757-61.

109. Rana Z, Hong RL, Abugideiri M, McRae D, Cernica G, Mordkin R, et al. Sexual, irritative, and voiding outcomes, following stereotactic body radiation therapy for prostate cancer. *Radiation oncology (London, England)*. 2015;10:182.

110. Kishan AU, Dang A, Katz AJ, Mantz CA, Collins SP, Aghdam N, et al. Long-term Outcomes of Stereotactic Body Radiotherapy for Low-Risk and Intermediate-Risk Prostate Cancer. *JAMA network open*. 2019;2(2):e188006.

111. King CR, Freeman D, Kaplan I, Fuller D, Bolzicco G, Collins S, et al. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol*. 2013;109(2):217-21.

112. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, et al. Extreme hypofractionation versus conventionally fractionated radiotherapy for intermediate risk prostate cancer: early toxicity results from the Scandinavian randomized phase III trial "HYPO-RT-PC". *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2016;96(5):938-9.

113. Meier R, Kaplan I. OC-0129: 5-year safety, efficacy & quality of life outcomes from multi-center SBRT trial for prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2017;123:S61.
114. Quon HC, Ong A, Cheung P, Chu W, Chung HT, Vesprini D, et al. Once-weekly versus every-other-day stereotactic body radiotherapy in patients with prostate cancer (PATRIOT): A phase 2 randomized trial. *Radiotherapy and Oncology*. 2018;127(2):206-12.
115. Zelefsky M, Kollmeier M, McBride S, Pei X, Happersett L, Lin M, et al. 5-year outcomes of a phase 1 dose escalation study using stereotactic body radiosurgery for patients with clinically localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2017;99(2):S156-S7.
116. Loblaw D, Cheung P, Pang G, Mamedov A, D'Alimonte L, Deabreu A, et al. Dose escalation for prostate stereotactic ablative radiation therapy: late outcomes from two prospective clinical trials. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2017;99(2):E253.
117. Alayed Y, Cheung P, Pang G, Mamedov A, D'Alimonte L, Deabreu A, et al. Dose escalation for prostate stereotactic ablative radiotherapy (SABR): Late outcomes from two prospective clinical trials. *Radiotherapy and Oncology*. 2018;127(2):213-8.
118. Hannan R, Tumati V, Xie X-J, Cho LC, Kavanagh BD, Brindle J, et al. Stereotactic body radiation therapy for low and intermediate risk prostate cancer—Results from a multi-institutional clinical trial. *European Journal of Cancer*. 2016;59:142-51.
119. McBride SM, Wong DS, Dombrowski JJ, Harkins B, Tapella P, Hanscom HN, et al. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in low-risk prostate adenocarcinoma: Preliminary results of a multi-institutional phase 1 feasibility trial. *Cancer*. 2012;118(15):3681-90.
120. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2007;67(4):1099-105.
121. Greco C, Pares O, Pimentel N, Louro V, Arcangeli S, Pinzi V, et al. Acute toxicity following single-dose radiation therapy in the management of intermediate risk prostate cancer: results from a phase 2 randomized trial. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 2017;99(2):E236.
122. Quon HC, Ong A, Cheung P, Chu W, Chung HT, Vesprini D, et al. PATRIOT Trial: Randomized phase II study of prostate stereotactic body radiotherapy comparing 11 versus 29 days overall treatment time. *American Society of Clinical Oncology*; 2015.
123. Benjamin LC, Tree AC, Dearnaley DP. The role of hypofractionated radiotherapy in prostate cancer. *Current oncology reports*. 2017;19(4):30.
124. Kothari G, MBBS, Loblaw A, MD3, C A, MD1, et al. Stereotactic Body Radiotherapy for Primary Prostate Cancer. *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2018;Volume17.
125. Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology*. 1946;47(5):487-91.
126. Lawrence JH, Tobias CA, Born JL, Mc CR, Roberts JE, Anger HO, et al. Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report. *Cancer research*. 1958;18(2):121-34.
127. Johnstone PA, McMullen KP, Buchsbaum JC, Douglas JG, Helft P. Pediatric CSI: are protons the only ethical approach? *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;87(2):228-30.

128. Ray GL, Buchsbaum JC, McMullen KP, Simoneaux RV, Hines M, Douglas JG, et al. Definitive treatment of leptomeningeal spinal metastases in children. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(11):1839-41.
129. McDonald MW, Linton OR, Shah MV. Proton therapy for reirradiation of progressive or recurrent chordoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;87(5):1107-14.
130. Bragg WH, Kleeman R. XXXIX. On the α particles of radium, and their loss of range in passing through various atoms and molecules. *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science*. 1905;10(57):318-40.
131. Paganetti H, Niemierko A, Ancukiewicz M, Gerweck LE, Goitein M, Loeffler JS, et al. Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;53(2):407-21.
132. Schatti A, Zakova M, Meer D, Lomax AJ. The effectiveness of combined gating and re-scanning for treating mobile targets with proton spot scanning. An experimental and simulation-based investigation. *Physics in medicine and biology*. 2014;59(14):3813-28.
133. Chera BS, Vargas C, Morris CG, Louis D, Flampouri S, Yeung D, et al. Dosimetric study of pelvic proton radiotherapy for high-risk prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2009;75(4):994-1002.
134. Trofimov A, Nguyen PL, Coen JJ, Doppke KP, Schneider RJ, Adams JA, et al. Radiotherapy treatment of early-stage prostate cancer with IMRT and protons: a treatment planning comparison. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;69(2):444-53.
135. Duttenhaver JR, Shipley WU, Perrone T, Verhey LJ, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Protons or megavoltage X-rays as boost therapy for patients irradiated for localized prostatic carcinoma. An early phase I/II comparison. *Cancer*. 1983;51(9):1599-604.
136. Gardner B, Zietman A, Shipley W, Skowronski U, McManus P. Late normal tissue sequelae in the second decade after high dose radiation therapy with combined photons and conformal protons for locally advanced prostate cancer. *The Journal of urology*. 2002;167(1):123-6.
137. Shipley WU, Verhey LJ, Munzenrider JE, Suit HD, Urie MM, McManus PL, et al. Advanced prostate cancer: the results of a randomized comparative trial of high dose irradiation boosting with conformal protons compared with conventional dose irradiation using photons alone. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1995;32(1):3-12.
138. Slater JD, Rossi CJ, Jr., Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, et al. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;59(2):348-52.
139. Mendenhall NP, Li Z, Hoppe BS, Marcus RB, Jr., Mendenhall WM, Nichols RC, et al. Early outcomes from three prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2012;82(1):213-21.
140. Wang Y, Efstathiou JA, Lu HM, Sharp GC, Trofimov A. Hypofractionated proton therapy for prostate cancer: dose delivery uncertainty due to interfractional motion. *Medical physics*. 2013;40(7):071714.
141. Vargas CE, Hartsell WF, Dunn M, Keole SR, Doh L, Eisenbeisz E, et al. Hypofractionated Versus Standard Fractionated Proton-beam Therapy for Low-risk Prostate Cancer: Interim Results of a Randomized Trial PCG GU 002. *American journal of clinical oncology*. 2018;41(2):115-20.

142. Ghadjar P, Thalmann GN. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU international*. 2012;110(10):E431-2; author reply E2.
143. Ferrer M, Suárez JF, Guedea F, Fernández P, Macías V, Mariño A, et al. Health-related quality of life 2 years after treatment with radical prostatectomy, prostate brachytherapy, or external beam radiotherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2008;72(2):421-32.
144. Sylvester JE, Grimm PD, Wong J, Galbreath RW, Merrick G, Blasko JC. Fifteen-year biochemical relapse-free survival, cause-specific survival, and overall survival following I(125) prostate brachytherapy in clinically localized prostate cancer: Seattle experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;81(2):376-81.
145. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Tyne C, Blayney DW, Blum D, et al. American Society of Clinical Oncology statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(23):2563.
146. Chao MW, Grimm P, Yaxley J, Jagavkar R, Ng M, Lawrentschuk N. Brachytherapy: state-of-the-art radiotherapy in prostate cancer. *BJU international*. 2015;116:80-8.
147. van den Bergh RC, van Casteren NJ, van den Broeck T, Fordyce ER, Gietzmann WK, Stewart F, et al. Role of Hormonal Treatment in Prostate Cancer Patients with Nonmetastatic Disease Recurrence After Local Curative Treatment: A Systematic Review. *European urology*. 2016;69(5):802-20.
148. Khan K, Crawford ED, Johnson EL. Transperineal percutaneous iridium-192 implant of the prostate. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1983;9(9):1391-5.
149. Tapen EM, Blasko JC, Grimm PD, Ragde H, Luse R, Clifford S, et al. Reduction of radioactive seed embolization to the lung following prostate brachytherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1998;42(5):1063-7.
150. Lee WR, deGuzman AF, Tomlinson SK, McCullough DL. Radioactive sources embedded in suture are associated with improved postimplant dosimetry in men treated with prostate brachytherapy. *Radiother Oncol*. 2002;65(2):123-7.
151. Chao MW, Grimm P, Yaxley J, Jagavkar R, Ng M, Lawrentschuk N. Brachytherapy: state-of-the-art radiotherapy in prostate cancer. *BJU international*. 2015;116 Suppl 3:80-8.
152. Hermesse J, Biver S, Jansen N, Lenaerts E, De Patoul N, Vynckier S, et al. A dosimetric selectivity intercomparison of HDR brachytherapy, IMRT and helical tomotherapy in prostate cancer radiotherapy. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]*. 2009;185(11):736-42.
153. Fatyga M, Williamson JF, Dogan N, Todor D, Siebers JV, George R, et al. A comparison of HDR brachytherapy and IMRT techniques for dose escalation in prostate cancer: a radiobiological modeling study. *Medical physics*. 2009;36(9):3995-4006.
154. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *European urology*. 2017;71(4):618-29.
155. Bekelman JE, Rumble RB, Freedland SJ. Clinically Localized Prostate Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Endorsement of an AUA/ASTRO/SUO Guideline Summary. *Journal of oncology practice*. 2018;14(10):618-24.

156. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate Cancer, Version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016;14(1):19-30.
157. Seftel AD. Re: Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *The Journal of urology*. 2017;197(5):1266.
158. Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *BJU international*. 2008;102(1):10-4.
159. Hayes JH, Ollendorf DA, Pearson SD, Barry MJ, Kantoff PW, Lee PA, et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158(12):853-60.
160. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, Dicker AP, Frank S, Immerzeel J, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU international*. 2012;109 Suppl 1:22-9.
161. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, et al. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *The Journal of urology*. 2005;173(5):1562-6.
162. Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M, Hill DR, Schour L, Brandt D, et al. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;81(5):1286-92.
163. Mohler J, Bahnson RR, Boston B, Busby JE, D'Amico A, Eastham JA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8(2):162-200.
164. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orto PF, 3rd, Skoglund S, et al. 15-Year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;67(1):57-64.
165. Demanes DJ, Rodriguez RR, Schour L, Brandt D, Altieri G. High-dose-rate intensity-modulated brachytherapy with external beam radiotherapy for prostate cancer: California endocurietherapy's 10-year results. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;61(5):1306-16.
166. Martinez AA, Gonzalez J, Ye H, Ghilezan M, Shetty S, Kernen K, et al. Dose escalation improves cancer-related events at 10 years for intermediate- and high-risk prostate cancer patients treated with hypofractionated high-dose-rate boost and external beam radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;79(2):363-70.
167. Roach M, 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(4):585-91.
168. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *Jama*. 2008;299(3):289-95.
169. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M, 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;69(3):646-55.

170. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, Brundage M, Kirkbride P, Gospodarowicz M, et al. Final Report of the Intergroup Randomized Study of Combined Androgen-Deprivation Therapy Plus Radiotherapy Versus Androgen-Deprivation Therapy Alone in Locally Advanced Prostate Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(19):2143-50.
171. Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *European urology*. 2012;62(2):213-9.
172. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Current opinion in urology*. 2015;25(3):232-7.
173. Cassel C, Dickersin K, Garber A, Gatsonis C, Gottlieb G, Guest J, et al. Initial national priorities for comparative effectiveness research. 2009.
174. Wilt TJ, MacDonald R, Rutks I, Shamliyan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med*. 2008;148(6):435-48.
175. Chou R, Crosswell JM, Dana T, Bougatsos C, Blazina I, Fu R, et al. Screening for prostate cancer: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2011;155(11):762-71.
176. Chen RC, Chang P, Vetter RJ, Lukka H, Stokes WA, Sanda MG, et al. Recommended patient-reported core set of symptoms to measure in prostate cancer treatment trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(7).
177. Whiting PF, Moore TH, Jameson CM, Davies P, Rowlands MA, Burke M, et al. Symptomatic and quality-of-life outcomes after treatment for clinically localised prostate cancer: a systematic review. *BJU international*. 2016;118(2):193-204.
178. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(12):1250-61.
179. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(15):1425-37.
180. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2002;347(11):781-9.
181. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2012;367(3):203-13.
182. Turner EL, Metcalfe C, Donovan JL, Noble S, Sterne JA, Lane JA, et al. Contemporary accuracy of death certificates for coding prostate cancer as a cause of death: Is reliance on death certification good enough? A comparison with blinded review by an independent cause of death evaluation committee. *British journal of cancer*. 2016;115(1):90-4.
183. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *The New England journal of medicine*. 2014;370(10):932-42.
184. Graham J, Kirkbride P, Cann K, Hasler E, Prettyjohns M. Prostate cancer: summary of updated NICE guidance. *Bmj*. 2014;348:f7524.
185. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(3):272-7.

186. Scott E, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, Carter HB. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 20;33(30):3379-85. [Epub 2015 Aug 31]. doi: 10.1200/JCO.2015.62.5764. *Urologic oncology*. 2017;35(3):121-2.
187. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(15):1415-24.
188. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1995;31(5):1341-6.
189. Talcott JA, Rieker P, Clark JA, Propert KJ, Weeks JC, Beard CJ, et al. Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of a prospective cohort study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(1):275-83.
190. Shipley WU, Zietman AL, Hanks GE, Coen JJ, Caplan RJ, Won M, et al. Treatment related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: a review with an update in patients with stages T1 and T2 tumor. *The Journal of urology*. 1994;152(5 Pt 2):1799-805.
191. Haddock MG, Sloan JA, Bollinger JW, Soori G, Steen PD, Martenson JA. Patient assessment of bowel function during and after pelvic radiotherapy: results of a prospective phase III North Central Cancer Treatment Group clinical trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(10):1255-9.
192. Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, Huddart RA, Eeles R, Nutting CM, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *British journal of cancer*. 2005;92(3):488-98.
193. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Lefloch O, Chauvet B, et al. The GETUG 70 Gy vs. 80 Gy randomized trial for localized prostate cancer: feasibility and acute toxicity. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;60(4):1056-65.
194. Ryu JK, Winter K, Michalski JM, Purdy JA, Markoe AM, Earle JD, et al. Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, level III (79.2 Gy). *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2002;54(4):1036-46.
195. Marks LB, Carroll PR, Dugan TC, Anscher MS. The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1995;31(5):1257-80.
196. Chen RC, Clark JA, Talcott JA. Individualizing quality-of-life outcomes reporting: how localized prostate cancer treatments affect patients with different levels of baseline urinary, bowel, and sexual function. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(24):3916-22.
197. Elliott SP, Meng MV, Elkin EP, McAninch JW, Duchane J, Carroll PR. Incidence of urethral stricture after primary treatment for prostate cancer: data From CaPSURE. *The Journal of urology*. 2007;178(2):529-34; discussion 34.
198. Alemozaffar M, Regan MM, Cooperberg MR, Wei JT, Michalski JM, Sandler HM, et al. Prediction of erectile function following treatment for prostate cancer. *Jama*. 2011;306(11):1205-14.

199. Roach M, Winter K, Michalski JM, Cox JD, Purdy JA, Bosch W, et al. Penile bulb dose and impotence after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406: findings from a prospective, multi-institutional, phase I/II dose-escalation study. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2004;60(5):1351-6.
200. Rivin del Campo E, Thomas K, Weinberg V, Roach M, 3rd. Erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: a model assessing the conflicting literature on dose-volume effects. *International journal of impotence research.* 2013;25(5):161-5.
201. Roach M, 3rd, Nam J, Gagliardi G, El Naqa I, Deasy JO, Marks LB. Radiation dose-volume effects and the penile bulb. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2010;76(3 Suppl):S130-4.
202. Buyyounouski MK, Horwitz EM, Price RA, Hanlon AL, Uzzo RG, Pollack A. Intensity-modulated radiotherapy with MRI simulation to reduce doses received by erectile tissue during prostate cancer treatment. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2004;58(3):743-9.
203. Incrocci L, Slagter C, Slob AK, Hop WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study to assess the efficacy of tadalafil (Cialis) in the treatment of erectile dysfunction following three-dimensional conformal external-beam radiotherapy for prostatic carcinoma. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2006;66(2):439-44.
204. Watkins Bruner D, James JL, Bryan CJ, Pisansky TM, Rotman M, Corbett T, et al. Randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover trial of treating erectile dysfunction with sildenafil after radiotherapy and short-term androgen deprivation therapy: results of RTOG 0215. *J Sex Med.* 2011;8(4):1228-38.
205. Yang L, Qian S, Liu L, Pu C, Yuan H, Han P, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors could be efficacious in the treatment of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Urologia internationalis.* 2013;90(3):339-47.
206. Choe KS, Jani AB, Liauw SL. External beam radiotherapy for prostate cancer patients on anticoagulation therapy: how significant is the bleeding toxicity? *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2010;76(3):755-60.
207. Danjoux C, Gardner S, Fitch M. Prospective evaluation of fatigue during a course of curative radiotherapy for localised prostate cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer.* 2007;15(10):1169-76.
208. Truong PT, Berthelet E, Lee JC, Petersen R, Lim JT, Gaul CA, et al. Prospective evaluation of the prevalence and severity of fatigue in patients with prostate cancer undergoing radical external beam radiotherapy and neoadjuvant hormone therapy. *The Canadian journal of urology.* 2006;13(3):3139-46.
209. Windsor PM, Nicol KF, Potter J. A randomized, controlled trial of aerobic exercise for treatment-related fatigue in men receiving radical external beam radiotherapy for localized prostate carcinoma. *Cancer.* 2004;101(3):550-7.
210. Segal S, Saks EK, Arya LA. Self-assessment of fluid intake behavior in women with urinary incontinence. *Journal of women's health (2002).* 2011;20(12):1917-21.
211. Igdem S, Alco G, Ercan T, Barlan M, Ganiyusufoglu K, Unalan B, et al. Insufficiency fractures after pelvic radiotherapy in patients with prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2010;77(3):818-23.
212. Murray L, Henry A, Hoskin P, Siebert FA, Venselaar J. Second primary cancers after radiation for prostate cancer: a systematic review of the clinical data and impact of treatment technique. *Radiother Oncol.* 2014;110(2):213-28.

213. Eifler JB, Humphreys EB, Agro M, Partin AW, Trock BJ, Han M. Causes of death after radical prostatectomy at a large tertiary center. *The Journal of urology*. 2012;188(3):798-801.
214. Hegemann N-S, Schlesinger-Raab A, Ganswindt U, Hörl C, Combs SE, Hölzel D, et al. Risk of second cancer following radiotherapy for prostate cancer: a population-based analysis. *Radiation Oncology*. 2017;12(1):2.
215. Mukherjee S, Reddy CA, Ciezki JP, Abdel-Wahab M, Tiu RV, Copelan E, et al. Risk for developing myelodysplastic syndromes in prostate cancer patients definitively treated with radiation. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(3):djt462.
216. Buron C, Le Vu B, Cosset JM, Pommier P, Peiffert D, Delannes M, et al. Brachytherapy versus prostatectomy in localized prostate cancer: results of a French multicenter prospective medico-economic study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2007;67(3):812-22.
217. Stone NN, Stock RG. Long-term urinary, sexual, and rectal morbidity in patients treated with iodine-125 prostate brachytherapy followed up for a minimum of 5 years. *Urology*. 2007;69(2):338-42.
218. Crook J, Fleshner N, Roberts C, Pond G. Long-term urinary sequelae following 125iodine prostate brachytherapy. *The Journal of urology*. 2008;179(1):141-5; discussion 6.
219. Ferrer M, Guedea F, Suarez JF, de Paula B, Macias V, Marino A, et al. Quality of life impact of treatments for localized prostate cancer: cohort study with a 5 year follow-up. *Radiother Oncol*. 2013;108(2):306-13.
220. Ash D, Bottomley D, Al-Qaisieh B, Carey B, Gould K, Henry A. A prospective analysis of long-term quality of life after permanent I-125 brachytherapy for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2007;84(2):135-9.
221. Bice WS, Prestidge BR, Kurtzman SM, Beriwal S, Moran BJ, Patel RR, et al. Recommendations for permanent prostate brachytherapy with (131)Cs: a consensus report from the Cesium Advisory Group. *Brachytherapy*. 2008;7(4):290-6.
222. Keyes M, Spadinger I, Liu M, Pickles T, Pai H, Hayden A, et al. Rectal toxicity and rectal dosimetry in low-dose-rate (125)I permanent prostate implants: a long-term study in 1006 patients. *Brachytherapy*. 2012;11(3):199-208.
223. Tran A, Wallner K, Merrick G, Seeberger J, Armstrong J, Mueller A, et al. Rectal fistulas after prostate brachytherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2005;63(1):150-4.
224. Bottomley D, Ash D, Al-Qaisieh B, Carey B, Joseph J, St Clair S, et al. Side effects of permanent I125 prostate seed implants in 667 patients treated in Leeds. *Radiother Oncol*. 2007;82(1):46-9.
225. Morton GC, Loblaw DA, Chung H, Tsang G, Sankrecha R, Deabreu A, et al. Health-related quality of life after single-fraction high-dose-rate brachytherapy and hypofractionated external beam radiotherapy for prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2011;80(5):1299-305.
226. Galalae RM, Martinez A, Mate T, Mitchell C, Edmundson G, Nuernberg N, et al. Long-term outcome by risk factors using conformal high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT) boost with or without neoadjuvant androgen suppression for localized prostate cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;58(4):1048-55.
227. Duchesne GM, Williams SG, Das R, Tai KH. Patterns of toxicity following high-dose-rate brachytherapy boost for prostate cancer: mature prospective phase I/II study results. *Radiother Oncol*. 2007;84(2):128-34.

228. MacLennan S, Bekema HJ, Williamson PR, Campbell MK, Stewart F, MacLennan SJ, et al. A core outcome set for localised prostate cancer effectiveness trials: protocol for a systematic review of the literature and stakeholder involvement through interviews and a Delphi survey. *Trials*. 2015;16(1):76.
229. Calvert M, Blazeby J, Altman DG, Revicki DA, Moher D, Brundage MD. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension. *Jama*. 2013;309(8):814-22.
230. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ, et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *The New England journal of medicine*. 2002;347(11):790-6.
231. Bill-Axelsson A, Garmo H, Holmberg L, Johansson JE, Adami HO, Steineck G, et al. Long-term distress after radical prostatectomy versus watchful waiting in prostate cancer: a longitudinal study from the Scandinavian Prostate Cancer Group-4 randomized clinical trial. *European urology*. 2013;64(6):920-8.
232. Smith DP, King MT, Egger S, Berry MP, Stricker PD, Cozzi P, et al. Quality of life three years after diagnosis of localised prostate cancer: population based cohort study. *Bmj*. 2009;339:b4817.
233. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-78.
234. Resel Folkersma L. *Epidemiología de la incontinencia urinaria masculina*. Elsevier ed. Madrid: Elsevier; 2011.
235. Thuroff JW, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, et al. EAU guidelines on urinary incontinence. *European urology*. 2011;59(3):387-400.
236. Markland A, Goode P, Redden D, Borrud L, Burgio K. Prevalence of urinary incontinence in men: results from the national health and nutrition examination survey. *The Journal of urology*. 2010;184(3):1022-7.
237. Salinas Casado J, Díaz Rodríguez A, Brenes Bermúdez F, Cancelo Hidalgo M, Cuenllas Díaz A, Verdejo Bravo C. Prevalencia de la incontinencia urinaria en España. *Urod A*. 2010;23:52-66.
238. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *The Journal of urology*. 2003;169:1689-93.
239. Reiner W, Walsh P. An anatomic approach to the surgical management of the dorsal vein and Santorini's plexus during radical retropubic surgery. *The Journal of urology*. 1979;121:198-200.
240. Emiliozzi P, Martini M, d'Elia G, Scarpone P, Pansadoro A, Pansadoro V. A new technique for laparoscopic vesicourethral anastomosis: preliminary report. *Urology* 2008;72(6):1341-3.
241. Liberman D, Trinh Q, Jeldres C. Prostatic surgery cost-effective: yes. *Curr Opin* 2012;22:61-5.
242. Bolenz C, Gupta A, Hotze T. Coste rison of robotic, laparoscopic, and openr cal prostatectomy for prostate cáncer. *European urology*. 2010;57:453-8.
243. Zlotta A, Roumeguere T, Ravery V. European Society for Urological Oncology: Is seminal vesicle ablation mandatory for all patients under- going radical prostatectomy? A multivariate analysis on 1283 patients. *European urology*. 2004;46:42-9.
244. Costello A, Brooks M, Cole O. Anatomical studies of the neurovascular bundle and cavernosal nerves. *BJU international*. 2004;94:1071-6.

245. Ploussard G, Taille Adl, Xylinas E, Allory Y, Vordos D, Hoznek A, et al. Prospective evaluation of combined oncological and functional outcomes after laparoscopic radical prostatectomy: trifecta rate of achieving continence, potency and cancer control at 2 years. . *BJU Int* 2011;107(2):274-9.
246. Bastide C, Rozet F, Salomon L, Mongiat-Artus P, Beuzebec P, Cormier L, et al. Critic analysis of a comparative meta-analysis on the morbidity, functional and carcinologic results after radical prostatectomy according to surgical approach. Work of cancerology committee of the French urological association. . *Prog Urol* 2010;20(8):547-52.
247. Ma L, Hong K, Huang Y, Wang G, Xiao C, Lu J, et al. Improve recovery of urinary continence following laparoscopic radical prostatectomy: a clinical report of 51 cases. . *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 2008;46(24):1882-4.
248. Fes Ascanio E, García Montes F. Tratamiento quirúrgico de la incontinencia urinaria de esfuerzo en el varón. Madrid: Elsevier 2011. 59-70 p.
249. Busch J, Stephan C, Herold A, Erber B, Kempkensteffen C, Hinz S, et al. Long-term oncological and continence outcomes after laparoscopic radical prostatectomy: a single-centre experience. *BJU international*. 2012;110(11 Pt C):E985-90.
250. Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, Smith DS. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *The Journal of urology*. 1999;162(2):433-8.
251. Srivastava A, Peyser A, Gruschow S, Harneja N, Jiskrova K, Tewari A. Surgical strategies to promote early continence recovery after robotic radical prostatectomy. . *Arch Esp Urol* 2012;65(5):529-41.
252. Resel-Folkersma L. Incontinencia urinaria masculina. . In: Gómez©. ML, editor. *Suelo Pelviano II*. 1. Salamanca: Cervantes Salamanca. extranjero@cervantessalamanca.com; 2014. p. 97-163.
253. Goode P. Efficacy of an assisted low-intensity programme of perioperative pelvic floor muscle training in improving the recovery of continence after radical prostatectomy: a randomized controlled trial. . *BJU Int* 2012;110(7):1010-1.
254. Abrams P, Cardozo L, Fall M, Griffiths D, Rosier P, Ulmsten U, et al. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourol Urodyn*. 2002;21(2):167-78.
255. Frota R, Turna B, Barros R, Gill I. Comparison of radical prostatectomy techniques: open, laparoscopic and robotic assisted. . *Int Braz J Urol* 2008;34(3):259-6.
256. Huckabay C, Twiss C, Berger A, Nitti V. **A urodynamics protocol to optimally assess men with post-prostatectomy incontinence.** . *Neurourol Urodyn* 2005;24(7):622-6.
257. Ischia J, Lindsay S. Is a cystogram necessary after radical prostatectomy? *ANZ J Surg* 2005;75(9):825-7.
258. Neff D, Guise A, Guralnick ML, Langenstroer P, See WA, Jacobsohn KM, et al. Duloxetine for the treatment of post-prostatectomy stress urinary incontinence. *Can Urol Assoc J*. 2013;7(5-6):E260-2.
259. Schlenker B, Gratzke C, Reich O, Schorsch I, Seitz M, Stief CG. Preliminary results on the off-label use of duloxetine for the treatment of stress incontinence after radical prostatectomy or cystectomy. *European urology*. 2006;49(6):1075-8.
260. Ramírez-García I, Kauffman-Frau S, Blanco-Ratto L. Neuromodulación periférica a través de la estimulación del nervio tibial posterior. Una alternativa no quirúrgica en el tratamiento de la urgencia miccional y defecatoria . *Suelo pélvico: revista*

- española sobre medicina del suelo pélvico de la mujer y cirugía reconstructiva. 2013;9(2):33-42.
261. Bauer RM, Gozzi C, Hubner W, Nitti VW, Novara G, Peterson A, et al. Contemporary management of postprostatectomy incontinence. *European urology*. 2011;59(6):985-96.
262. Khodari M, Souktani R, Coz OL, Bedretdinova D, Figeac F, Acquistapace A, et al. Monitoring of erectile and urethral sphincter dysfunctions in a rat model mimicking radical prostatectomy damage. *J Sex Med* 2012;9(11):2827-37.
263. Celada Alvarez FJ. Urinary incontinence, prostate cancer and external beam radiotherapy. *Archivos españoles de urologia*. 2009;62(10):819-25.
264. Liu M, Pickles T, Berthelet E, Agranovich A, Kwan W, Tyldesley S, et al. Urinary incontinence in prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2005;74(2):197-201.
265. Green N, Treible D, Wallack H. Prostate cancer: post-irradiation incontinence. *The Journal of urology*. 1990;144(2 Pt 1):307-9.
266. Sandhu AS, Zelefsky MJ, Lee HJ, Lombardi D, Fuks Z, Leibel SA. Long-term urinary toxicity after 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer in patients with prior history of transurethral resection. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;48(3):643-7.
267. Lee WR, Schultheiss TE, Hanlon AL, Hanks GE. Urinary incontinence following external-beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Urology*. 1996;48(1):95-9.
268. Liu M, Pickles T, Agranovich A, Berthelet E, Duncan G, Keyes M, et al. Impact of neoadjuvant androgen ablation and other factors on late toxicity after external beam prostate radiotherapy. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2004;58(1):59-67.
269. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet (London, England)*. 2005;366(9485):572-8.
270. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *The Journal of urology*. 2009;181(3):956-62.
271. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Störkel S, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(18):2924-30.
272. Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, Castille Y, Moxhon A, Opsomer R, et al. Adjuvant radiation therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. *The Journal of urology*. 1998;159(1):164-6.
273. Choo R, Pearse M, Danjoux C, Gardner S, Morton G, Szumacher E, et al. Analysis of gastrointestinal and genitourinary morbidity of postoperative radiotherapy for pathologic T3 disease or positive surgical margins after radical prostatectomy using national cancer institute expanded common toxicity criteria. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;72(4):989-95.
274. Thompson IM, Jr., Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *Jama*. 2006;296(19):2329-35.

275. Lorenzo Gómez MF. Tratamiento de la incontinencia urinaria masculina: guías de actuación. masculina GpeUIu, editor. Madrid: Elsevier; 2011.
276. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence. *European urology*. 2012;62(6):1130-42.
277. Biomaterials, editor. International Conference on Biomaterials; 1987.
278. Williams DF. The Williams dictionary of biomaterials. Liverpool: Liverpool University Press; 1999. xvii, 343 p. p.
279. Falconer C, Soderberg M, Blomgren B, Ulmsten U. Influence of different sling materials on connective tissue metabolism in stress urinary incontinent women. *International urogynecology journal and pelvic floor dysfunction*. 2001;12 Suppl 2:S19-23.
280. Debodinance P, Delporte P, Engrand JB, Boulogne M. [Development of better tolerated prosthetic materials: applications in gynecological surgery]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2002;31(6):527-40.
281. Galmés Belmonte I, Díaz Gómez E. ¿Son iguales todos los sistemas empleados para corregir la incontinencia urinaria mediante mallas libres de tensión? *Actas Urológicas Españolas*. 2004;28:487-96.
282. Grise P. [The future of biomaterials in urology]. *Prog Urol*. 2002;12(6):1305-9.
283. García Montes F. Mallas [Available from: <http://fernandogarciamontes.blogspot.com.es/p/mallas.html>].
284. Padilla Fernández B, Lorenzo Gómez MF. Tema 7. Características técnicas e indicaciones de los nuevos materiales en suelo pelviano. Universidad de Salamanca. ; 2014.
285. Amid PK, Shulman AG, Lichtenstein IL, Hakakha M. Biomaterials for abdominal wall hernia surgery and principles of their applications. *Langenbecks Arch Chir*. 1994;379(3):168-71.
286. Bellon JM, Contreras LA, Bujan J, Carrera-San Martin A. The use of biomaterials in the repair of abdominal wall defects: a comparative study between polypropylene meshes (Marlex) and a new polytetrafluoroethylene prosthesis (Dual Mesh). *J Biomater Appl*. 1997;12(2):121-35.
287. Cosson M, Boukerrou M, Lobry P, Crepin G, Ego A. [Mechanical properties of biological or synthetic implants used to treat genital prolapse and stress incontinence in women : what is the ideal material?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2003;32(4):321-8.
288. Greca FH, de Paula JB, Biondo-Simoes ML, da Costa FD, da Silva AP, Time S, et al. The influence of differing pore sizes on the biocompatibility of two polypropylene meshes in the repair of abdominal defects. Experimental study in dogs. *Hernia*. 2001;5(2):59-64.
289. Klinge U, Klosterhalfen B, Conze J, Limberg W, Obolenski B, Ottinger AP, et al. Modified mesh for hernia repair that is adapted to the physiology of the abdominal wall. *The European journal of surgery = Acta chirurgica*. 1998;164(12):951-60.
290. Cervigni M, Natale F. The use of synthetics in the treatment of pelvic organ prolapse. *Current opinion in urology*. 2001;11(4):429-35.
291. Klinge U, Junge K, Spellerberg B, Piroth C, Klosterhalfen B, Schumpelick V. Do multifilament alloplastic meshes increase the infection rate? Analysis of the polymeric surface, the bacteria adherence, and the in vivo consequences in a rat model. *Journal of biomedical materials research*. 2002;63(6):765-71.

292. Padilla Fernández B, Lorenzo Gómez MF, Silva Abuín JM, editors. Surgical technical details and slings to improve the results after urinary incontinence's surgery. III Rising Stars in Urology; 2012; Granada (Spain).
293. da Silva-Filho AL, Martins PA, Parente MP, Saleme CS, Roza T, Pinotti M, et al. Translation of biomechanics research to urogynecology. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2010;282(2):149-55.
294. Afonso JS, Jorge RM, Martins PS, Soldi Mda S, Alves OL, Patricio B, et al. Structural and thermal properties of polypropylene mesh used in treatment of stress urinary incontinence. *Acta Bioeng Biomech*. 2009;11(3):27-33.
295. Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, Cruz F, Madden TB, Nambiar AK, et al. EAU guidelines on surgical treatment of urinary incontinence. *European urology*. 2012;62(6):1118-29.
296. Secin FP, Martinez-Salamanca JI, Eilber KS. [Limited efficacy of permanent injectable agents in the treatment of stress urinary incontinence after radical prostatectomy]. *Archivos espanoles de urologia*. 2005;58(5):431-6.
297. Fes Ascanio E, García Montes F. Tratamiento quirúrgico de la incontinencia urinaria de esfuerzo en el varón. masculina GpeUIu, editor. Madrid: Elsevier; 2011.
298. Malizia AA, Jr., Reiman HM, Myers RP, Sande JR, Barham SS, Benson RC, Jr., et al. Migration and granulomatous reaction after periurethral injection of polytef (Teflon). *Jama*. 1984;251(24):3277-81.
299. Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Frauscher F, Ulmer H, et al. Myoblast and fibroblast therapy for post-prostatectomy urinary incontinence: 1-year followup of 63 patients. *The Journal of urology*. 2008;179(1):226-31.
300. Gregori A, Romano AL, Scieri F, Pietrantuono F, Incarbone GP, Salvaggio A, et al. Transrectal ultrasound-guided implantation of Adjustable Continence Therapy (ProACT): surgical technique and clinical results after a mean follow-up of 2 years. *European urology*. 2010;57(3):430-6.
301. García Matres MJ, Cansino Alcaide JR, Monasterio S, Rodríguez de Bethencourt F, Hidalgo Togores L, de la Peña Barthel J. Paraurethral adjustable continence therapy device (Pro-ACT) in the treatment of urinary incontinence after prostatic surgery. *Archivos espanoles de urologia*. 2009;62(10):871-81.
302. García Matres MJ, Cansino Alcaide JR, Monasterio S, Rodríguez de Bethencourt F, Hidalgo Togores L, de la Peña Barthel J. Balones parauretrales ProACT™ en la incontinencia urinaria postquirúrgica del cáncer de próstata. *Archivos espanoles de urologia*. 2009;62(10):871-81.
303. Hubner WA, Schlarp OM. Adjustable continence therapy (ProACT): evolution of the surgical technique and comparison of the original 50 patients with the most recent 50 patients at a single centre. *European urology*. 2007;52(3):680-6.
304. Schaeffer AJ, Clemens JQ, Ferrari M, Stamey TA. The male bulbourethral sling procedure for post-radical prostatectomy incontinence. *The Journal of urology*. 1998;159(5):1510-5.
305. Salcedo H. Surgical correction of post-prostatectomy urinary incontinence using marlex mesh: preliminary report. *The Journal of urology*. 1972;107(3):440-1.
306. Moreno Sierra J, Romano SV, Galante Romo I, Barrera Ortega J, Salinas Casado J, Silmi Moyano A. Nuevo sling masculino "Argus" para el tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo. *Archivos espanoles de urologia*. 2006;59(6):607-13.
307. Romano SV, Metrebian SE, Vaz F, Muller V, D'Ancona CA, Costa DESEA, et al. An adjustable male sling for treating urinary incontinence after prostatectomy: a phase III multicentre trial. *BJU international*. 2006;97(3):533-9.

308. Sousa-Escandon A, Cabrera J, Mantovani F, Moretti M, Ioanidis E, Kondelidis N, et al. Adjustable suburethral sling (male remeex system) in the treatment of male stress urinary incontinence: a multicentric European study. *European urology*. 2007;52(5):1473-9.
309. Jiménez Parra JD, Cebrián Lostal JL, Hualde Alfaro A, S. Álvarez Bandrés S, García García D, Torres Varas L, et al. Sistema REMEEX^R para el tratamiento de la incontinencia de esfuerzo masculina: nuestra experiencia. *Archivos españoles de urología*. 2010;34(9):802-5.
310. Seweryn J, Bauer W, Ponholzer A, Schramek P. Initial experience and results with a new adjustable transobturator male system for the treatment of stress urinary incontinence. *The Journal of urology*. 2012;187(3):956-61.
311. Gonzalez SP, Cansino JR, Portilla MA, Rodriguez SC, Hidalgo L, De la Pena J. First experience with the ATOMS((R)) implant, a new treatment option for male urinary incontinence. *Central European journal of urology*. 2014;67(4):387-91.
312. Comiter CV. The male sling for stress urinary incontinence: a prospective study. *The Journal of urology*. 2002;167(2 Pt 1):597-601.
313. Carmel M, Hage B, Hanna S, Schmutz G, Tu le M. Long-term efficacy of the bone-anchored male sling for moderate and severe stress urinary incontinence. *BJU international*. 2010;106(7):1012-6.
314. Welk BK, Herschorn S. The male sling for post-prostatectomy urinary incontinence: a review of contemporary sling designs and outcomes. *BJU international*. 2012;109(3):328-44.
315. Rehder P, Gozzi C. Transobturator sling suspension for male urinary incontinence including post-radical prostatectomy. *European urology*. 2007;52(3):860-6.
316. Rehder P, Freinn von Gleissenthall G, Pichler R, Glodny B. Tratamiento de la incontinencia urinaria post prostaectomía con el cabestrillo retroluminal transobturatriz de reposicionamiento (AdVance): lecciones aprendidas de la experiencia acumulada. *Archivos españoles de urología*. 2009;62(10):860-70.
317. Collado Serra A, Resel Folkersma L, Dominguez-Escrig JL, Gomez-Ferrer A, Rubio-Briones J, Solsona Narbon E. AdVance/AdVance XP transobturator male slings: preoperative degree of incontinence as predictor of surgical outcome. *Urology*. 2013;81(5):1034-9.
318. Grise P, Vautherin R, Njinou-Ngninkeu B, Bochereau G, Lienhart J, Saussine C, et al. I-STOP TOMS transobturator male sling, a minimally invasive treatment for post-prostatectomy incontinence: continence improvement and tolerability. *Urology*. 2012;79(2):458-63.
319. Kim SP, Sarmast Z, Daignault S, Faerber GJ, McGuire EJ, Latini JM. Long-term durability and functional outcomes among patients with artificial urinary sphincters: a 10-year retrospective review from the University of Michigan. *The Journal of urology*. 2008;179(5):1912-6.
320. Herschorn S, Bruschini H, Comiter C, Grise P, Hanus T, Kirschner-Hermanns R, et al. Surgical treatment of stress incontinence in men. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):179-90.
321. García-Montes F, Knight SL, Greenwell T, al. e. Esfínter urinario artificial "FlowSecure": un Nuevo concepto de esfínter artificial regulable y con oclusión condicional para la incontinencia urinaria de esfuerzo. *Actas Urol Esp*. 2007;31:752-58.
322. Agencia-Estatal-Boletín-Oficial-del-Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica. *Boletín Oficial del Estado [Internet]*. 2014.

323. Neupane S, Bray F, Auvinen A. National economic and development indicators and international variation in prostate cancer incidence and mortality: an ecological analysis. *World journal of urology*. 2017;35(6):851-8.
324. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J, Forman D, Auvinen A. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. *European journal of cancer*. 2010;46(17):3040-52.
325. Lovegrove CE. A NICE change? The evidence for mpMRI triage in prostate cancer. *Trends in Urology & Men's Health*. 2019;10(3):7-10.
326. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *Jama*. 1992;267(16):2215-20.
327. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, De Reijke TM, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *The Lancet*. 2012;380(9858):2018-27.
328. Litwiller SE, Kim KB, Fone PD, deVere White RW, Stone AR. Post-prostatectomy incontinence and the artificial urinary sphincter: a long-term study of patient satisfaction and criteria for success. *The Journal of urology*. 1996;156(6):1975-80.
329. Kuznetsov DD, Kim HL, Patel RV, Steinberg GD, Bales GT. Comparison of artificial urinary sphincter and collagen for the treatment of postprostatectomy incontinence. *Urology*. 2000;56(4):600-3.
330. Thuroff JW, Abrams P, Andersson KE, Artibani W, Chapple CR, Drake MJ, et al. [EAU Guidelines on Urinary Incontinence]. *Actas urológicas españolas*. 2011;35(7):373-88.
331. Litwiller SE, Kim KB, Fone PD, White RW, Stone AR. Post-prostatectomy incontinence and the artificial urinary sphincter: a long-term study of patient satisfaction and criteria for success. *The Journal of urology*. 1996;156(6):1975-80.
332. Thüroff J, Abrams P, Andersson K, Artibani W, Chapple C, Drake M. Guías EAU sobre incontinencia urinaria. . *Actas Urológicas Españolas*. 2011;35(7):373-88.
333. Batista Miranda JE, Arano Bertran P, Errando Smet C. [Artificial sphincter in severe urinary incontinence: 9 years of experience]. *Archivos españoles de urología*. 2000;53(5):409-16.
334. Kumar A, Litt ER, Ballert KN, Nitti VW. Artificial urinary sphincter versus male sling for post-prostatectomy incontinence--what do patients choose? *The Journal of urology*. 2009;181(3):1231-5.
335. Gomha MA, Boone TB. Artificial urinary sphincter for post-prostatectomy incontinence in men who had prior radiotherapy: a risk and outcome analysis. *The Journal of urology*. 2002;167(2 Pt 1):591-6.
336. Jhavar S, Swanson G, Deb N, Littlejohn L, Pruszynski J, Machen G, et al. Durability of artificial urinary sphincter with prior radiation therapy. *Clinical genitourinary cancer*. 2017;15(2):e175-e80.
337. Ravier E, Fassi-Fehri H, Crouzet S, Gelet A, Abid N, Martin X. Complications after artificial urinary sphincter implantation in patients with or without prior radiotherapy. *BJU international*. 2015;115(2):300-7.
338. Lai HH, Hsu EI, Teh BS, Butler EB, Boone TB. 13 years of experience with artificial urinary sphincter implantation at Baylor College of Medicine. *The Journal of urology*. 2007;177(3):1021-5.

339. Rehder P, Staudacher NM, Schachtner J, Berger ME, Schillfahrt F, Hauser V, et al. Hypothesis that urethral bulb (corpus spongiosum) plays an active role in male urinary continence. *Advances in urology*. 2016;2016.
340. Rehder P, Haab F, Cornu JN, Gozzi C, Bauer RM. Treatment of postprostatectomy male urinary incontinence with the transobturator retroluminal repositioning sling suspension: 3-year follow-up. *European urology*. 2012;62(1):140-5.
341. Bauer RM, Grabbert MT, Klehr B, Gebhartl P, Gozzi C, Homberg R, et al. 36-month data for the AdVance XP((R)) male sling: results of a prospective multicentre study. *BJU international*. 2017;119(4):626-30.
342. Angulo JC, Cruz F, Esquinas C, Arance I, Manso M, Rodríguez A, et al. Treatment of male stress urinary incontinence with the adjustable transobturator male system: Outcomes of a multi-center Iberian study. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(4):1458-66.
343. Friedl A, Mühlstädt S, Rom M, Kivaranovic D, Mohammed N, Fornara P, et al. Risk factors for treatment failure with the adjustable transobturator male system incontinence device: who will succeed, who will fail? Results of a multicenter study. *Urology*. 2016;90:189-94.
344. Le Portz B, Haillet O, Brouziyne M, Saussine C. Surgimesh M-SLING® transobturator and prepubic four-arm urethral sling for post-prostatectomy stress urinary incontinence: clinical prospective assessment at 24 months. *BJU international*. 2016;117(6):966-75.
345. Grimsby GM, Tyson MD, Wolter CE. Early outcomes of the transobturator male sling based on body mass index. *The Canadian journal of urology*. 2012;19(1):6088-93.
346. Lorenzo-Gómez M, Gómez-García A, Padilla-Fernández B, García-Criado F, Silva-Abuín J, Mirón-Canelo J, et al. Factores de riesgo de fracaso de la corrección quirúrgica de la incontinencia urinaria de esfuerzo mediante cinta suburetral transobturatriz. *Actas Urol Esp*. 2011;35(8):454-8.